

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. FREY

DER EINFLUSS DER PHARMAKA FENTANYL UND DEHYDROBENZPERIDOL AUF DIE RADIOMANOMETRIE IN DER CHIRURGIE DER GALLENWEGE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
DORIS THUST, geb. Wiedbrauk
aus Kirberg, Kr. Limburg

1974
Mainz 1973

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. FREY

DER EINFLUSS DER PHARMAKA FENTANYL UND DEHYDROBENZPERIDOL AUF DIE RADIOMANOMETRIE IN DER CHIRURGIE DER GALLENWEGE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
DORIS THUST, geb. Wiedbrauk
aus Kirberg, Kr. Limburg

Mainz 1973



Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. WOLF

Referent:

Professor Dr. H. KREUSCHER

Korreferent:

Professor Dr. G. EHLERT

Tag der mündlichen Prüfung: 10.4.1974

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II. CHEMIE, PHARMAKOLOGIE UND KLINIK	4
III. METHODIK	
1. Versuchsaufbau	13
2. Durchführung der Untersuchung	13
3. Versuchspersonen	15
IV. ERGEBNISSE	
1. Druckwerte nach der Fentanyl-Injektion	18
2. Druckwerte nach der Thalamonal-Injektion	21
3. Auswertung der Röntgenbilder	24
4. Statistische Untersuchungen	39
V. DISKUSSION	
1. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten	44
2. Beurteilung der bei der Versuchsdurchführung auftretenden Dystonien des Sphincters Oddi	47
3. Beurteilung der Cholangiographie	49
4. Das Problem der Neuroleptanaesthesia bei Operationen an den Gallenwegen	52
5. Exkurs: Hypothese über Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte von Morphin und morphinartigen Analgetika sowie von Dehydrobenzperidol	54
VI. ZUSAMMENFASSUNG	58
VII. LITERATURVERZEICHNIS	59



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0032

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Der Begriff "Neuroleptanalgesie" wurde von DE CASTRO und MUNDELEER (26) auf dem französischen Anaesthesiekongreß 1959 in Lyon in die anaesthesiologische Nomenklatur eingeführt. Bis zum Jahre 1962 wurde die Neuroleptanalgesie mit Haloperidol als Neuroleptikum und Dextromoramid oder Phenoperidin als Analgetika durchgeführt (61). Danach setzten sich die hochpotenten Pharmaka Dehydrobenzperidol und Fentanyl (52,53) an deren Stelle.

Die Vorteile der Neuroleptanaesthesie, wie sie auch genannt wird, wenn zusätzlich Lachgas verwendet wird (44) - so wie es bei der Standardtechnik der Fall ist -, bestehen in (11,31,32,44,57, 89):

- 1) einer sehr geringen allgemeinen Toxizität und einer großen Sicherheitsbreite
- 2) einer schnellen und vollständigen Reversibilität
- 3) einer auffallend stabilen Herz- und Kreislauffunktion
- 4) einer schnellen Wiederherstellung des Patienten nach der Anaesthesie
- 5) einem Vorhandensein verlässlicher Antagonisten gegen Fentanyl
- 6) einer guten lokalen Verträglichkeit.

Daher ist die Indikationsstellung der Neuroleptanaesthesie heute sehr groß. Sie wird in fast allen Bereichen der operativen Medizin angewendet (43), besonders aber auf neurochirurgischem Gebiet, auf dem Sektor der sog. "großen Chirurgie" (Herz-, Lungen-, Abdominalchirurgie, Urologie und große Unfallchirurgie) (42) und bei Risikopatienten, also z.B. den Patienten im Greisenalter oder bei Patienten in schlechtem und vorgeschädigten Allgemeinzustand (32,41,44,61).

Darüberhinaus werden auch starke morphinartige Analgetika als Adjuvantien bei Halothannarkosen zur Vertiefung der Analgesie, wie z.B. zur Beseitigung des intraoperativ auftretenden Singultus, angewendet (61).

Wegen der nachweislich fehlenden Lebertoxizität (36,82) bedient man sich der Neuroleptanaesthesia auch gerne bei Operationen an den Gallenwegen (79), zumal wenn durch anhaltend erhöhten Gallengangdruck - z.B. infolge von Choledocholithiasis oder Papillenstenose - eine histologisch oder funktionell feststellbare Leberläsion besteht.

So wurden in den Jahren 1965 bis 1968 an der Universitätsklinik in Mainz bei 116 Gallenwegsoperationen Neuroleptanaesthesien vorgenommen. Dabei kam es in 7 Fällen (= 6%) zu einem hohen Druckanstieg in den Gallengängen, der zur Choledochusrevision führte, ohne daß Konkremeente nachgewiesen werden konnten.

In der Literatur ist die Wirkung von Morphin und morphinartigen Analgetika auf den Gallengangdruck durch Tonussteigerung des M. sphincter Oddi hinreichend beschrieben (14,19,25,45,55,58,59,65,71,80,90,91).

So zeigten z.B. WALTERS et al. (94) mit als die ersten, daß 10 mg Morphinsulphat einen deutlichen intrahepatischen Druckanstieg bewirkte, der 2,5 bis 5 Minuten nach Morphininjektion begann und sein Maximum nach 15 Minuten erreichte. Dieser konnte sogar den Sekretionsdruck der Leber (30 cm H₂O) (18,45) übersteigen und durch Cholestase zur Leberschädigung führen.

CURRERI und GALE (25), sowie KOELLE (59) beschrieben einen Gallengangdruckanstieg nach therapeutischen Dosen von Morphin von 2 bis auf 20 - 30 cm H₂O. KJELGREN und LÖF (58) zeigten, daß auch nach Morphin - Scopolamin Praemedikation eine Erhöhung des Sphinctertonus erfolgte.

Daß über einen längeren Zeitraum verabreichte Morphingaben zu irreversiblen Veränderungen des Sphincters Oddi führen, bewiesen KANTOR und MESTER (56) mit Versuchen an Kaninchen, bei denen es nach dreimonatelanger täglicher Morphininjektion zur irreversiblen Muskelhypertrophie und Schleimhautproliferation der Sphincterwand kam.

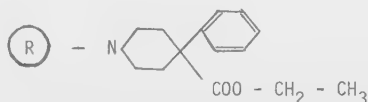
In der modernen Gallenwegschirurgie kommt der intraoperativen Diagnostik, besonders der Radiomanometrie, für die Beurteilung des Hauptgallenganges und der Papilla duodeni major eine große Bedeutung zu (10). Es muß daher eine Anaesthesie gewählt werden, bei der die verwendeten Pharmaka die intraoperativ gemessenen Druckwerte nicht wesentlich beeinflussen (45,87). Eine Tonussteigerung des Sphincters Oddi oder gar ein Papillenspasmus mit starker Erhöhung des Gallengangesdruckes und einer im Cholangiogramm sichtbaren Dilatation des Ductus choledochus können zu Fehlinterpretationen und Fehldiagnosen führen. Vermutete Steine in dem Hauptgallengang oder angenommene organische Papillenerkrankungen können eine unnötige Eröffnung des Ductus choledochus zur Folge haben, wodurch nicht nur die Operation beträchtlich verlängert sondern auch die Operationsgefährdung erhöht wird (87).

In der nachfolgend beschriebenen Untersuchung sollte deshalb geprüft werden, ob Fentanyl, ein sehr starkes morphinartiges Analgetikum (34) und Thalamonal, das im Verhältnis 1 : 50 aus Fentanyl und Dehydrobenzoperidol, einem starken Neuroleptikum, besteht, eine Tonuserhöhung des Sphincters Oddi bewirken und ob sie aus diesem Grund für eine Anaesthesie bei Gallenoperationen ungeeignet sind.

II. CHEMIE, PHARMAKOLOGIE UND KLINIK

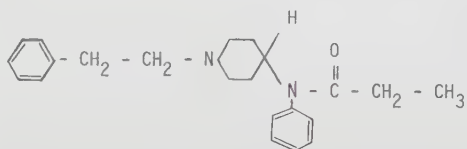
1. Fentanyl

Fentanyl wurde von P. JANSSEN und Mitarbeitern synthetisiert (48,49,53), und zwar als systematische Weiterentwicklung des Pethidins zu stärkerer analgetischer Wirksamkeit. Die Grundstruktur ist der 4-Phenyl-piperidin-Kern:



Der Phenylring des Fentanyls, der mit dem Piperidinkern durch ein N-Atom verknüpft ist, wird durch eine Kette von 4 Atomen von dem basischen Stickstoffatom getrennt, während diese Kette bei allen anderen starken Narkotika nur aus 3 Atomen besteht (50). Auf diese Weise wird die große analgetische Wirksamkeit von Fentanyl, die 188 mal (34) stärker als die des Morphins und etwa 400 mal (53) stärker als die des Pethidins ist, erreicht.

Strukturformel:



Fentanyl ist das Amid der N-Phenyl-N-(1-Phenyl-4-piridyl)-propionsäure.

Warenzeichen: R 4263 (Janssen)

Sublimaze (Mc Neil)

Fentanyl (Janssen)

Es ist ein weißes kristallines Material, das in Wasser (2,5%) und Methylalkohol löslich ist. Das Molekulargewicht beträgt 528,59. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 149 und 151°C (61).

Tierexperimentelle Untersuchungen durch GARDOCKI und YELNOSKY (34) an Albinomäusen zeigten die bekannten Morphineffekte: verstärkte spontane motorische Aktivität, Kreiseln, Straub'sche Reaktion, Mydriasis, erhöhter Muskeltonus, Berührungsüberempfindlichkeit, Krämpfe, Tod durch Ateminsuffizienz.

Die ED_{50} liegt nach s.c.-Injektion bei 0,08 mg/kg (0,045 - 0,142 mg/kg). (Morphin 15 mg/kg) Die LD_{50} nach i.v.-Injektion bei 11,2 (7,4 - 16,8) mg/kg (Morphin 270 mg/kg), nach s.c.-Injektion 62 (27 - 142) mg/kg KG (Morphin 470 mg/kg).

Der therapeutische Index $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ beträgt:
für Fentanyl 775
für Morphin 31,3 bei s.c.-Injektion

Die Toxizität ist stärker als die des Morphin. Dies wird deutlich an der biphasischen Mortalitätskurve: Bereits bei 1/15 der LD_{50} tritt bei 40% der Versuchstiere der Tod durch Atemdepression ein. Diese kann durch Nalorphin antagonisiert werden.

a) Wirkung auf das cardiovaskuläre System:

Der systolische Blutdruck fällt beim Hund nach i.v.-Injektion von 0,01 mg/kg um 25,3%, nach i.v.-Injektion von 0,04 mg/kg um 49,8% des Kontrollwertes ab. Diese Depressionen sind jeweils nur kurzfristig.

Ein Bradycardieeffekt durch Verlängerung des P-R Segmentes tritt nach 0,04 mg/kg um 56,4% des Kontrollwertes ein. Diese Bradycardie kann durch Vagotomie oder Atropin beseitigt werden.

Beim Menschen vermindert sich die Herzfrequenz nach einer i.v.-verabreichten Dosis von 0,0088 mg/kg signifikant, während der Blutdruck unverändert bleibt (21).

b) Wirkung auf das respiratorische System:

Beim Hund nimmt das Atemminutenvolumen durch Frequenz und Atemzugvolumen nach i.v.-Injektion von 0,04 mg/kg nach einer Minute um 97,8%, nach 5 Minuten um 30% und nach 10 Minuten noch um 21% des Kontrollwertes ab.

Beim Menschen beginnt die Atemdepression bei analgetischen Dosen sofort nach deren Injektion. Sie hat nach 7 Minuten bereits ihren Höhepunkt überschritten und nach 12 Minuten ist der Ausgangswert des Atmungsvolumens wieder erreicht (61).

c) Wirkung auf das ZNS:

Über den exakten Wirkungsmechanismus von Fentanyl und anderen morphinartigen Analgetika auf das ZNS ist nur sehr wenig bekannt (11). Thalamus, formatio reticularis und Medulla oblongata dürften als Hauptangriffspunkte gesehen werden. Die Fentanylmoleküle dringen sehr schnell in das ZNS ein und werden dort wirksam. Sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Verabreichung wird der Stoff sehr schnell resorbiert. Nach i.v.-Injektion tritt der maximale Effekt sofort auf, nach i.m.- oder s.c.-Gabe nach einigen Minuten.

Beim Hund kommt es innerhalb von 10 Minuten zu folgenden Erscheinungen: Bewegungsarmut, Ataxie, verminderte Reaktion auf akustische und Schmerzreize, Atemdepression, Salivation und Defäkation (34). Alle diese Symptome sind durch Nalorphin antagonisierbar.

Fentanyl besitzt im Gegensatz zu Morphin nur eine geringe emetische Aktivität.

d) Abbau und Ausscheidung:

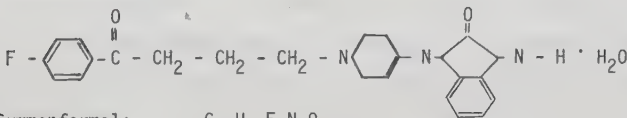
Über die Verteilung von Fentanyl mit großer Geschwindigkeit im Organismus ist sehr wenig bekannt (51). Der Abbau durch oxydative Desalkylierung zu Norfentanyl geschieht in der Leber. Dieses wird anschliessend zu 4-anilinopiperidin und Propionsäure hydrolysiert. Wahrscheinlich werden nicht mehr als 10% der Gesamtdosis mit dem Urin ausgeschieden. Durch starkes Ansäuern des Organismus kann aber die Exkretion über die Nieren erheblich erhöht werden.

2. Dehydrobenzperidol (DHB)

1-3-(4-Fluor-benzoyl-)propyl-4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)-1,2,3,6-tetrahydropyridin ist ein Butyrophenonederivat, das von P. JANSSEN und Mitarbeitern (52) synthetisiert wurde. Es wurde 1963 klinisch eingeführt (61) und seit dieser Zeit mit guten Erfolgen in der Neuroleptanaesthesie angewendet (11,42,47).

DHB ist ein vom Tetrahydropyridin abgeleitetes tertiäres Amin. An den Stickstoff dieses Heterozyklus ist die charakteristische Parafluorobutyrophenongruppe gebunden. In 4-Stellung befindet sich eine Benzimidazolgruppe.

Strukturformel:



Summenformel: $C_{22}H_{22}F N_3O_2$

Warenzeichen: R 4749 (Janssen)

DHB ist als 0,25% stabile Lösung unter der Bezeichnung Droperidal (Janssen), Droleptan (Le Brun), Inapsin (Janssen), Inopin (Mc Neil) im Handel.

Durch mannigfaltige tierexperimentelle Untersuchungen an Albinomäusen (52), an Hunden (52,81,97), an Menschenaffen (73) und durch Beobachtungen an freiwilligen Versuchspersonen (60) konnten die optimalen Forderungen, die an ein Neuroleptikum zu stellen sind (42), für Dehydrobenzoperidol erhärtet werden:

1. minimale Toxizität
2. große therapeutische Breite
3. intensive psychische und motorische Sedierung.

Die LD_{50} für die männliche Albinomaus beträgt bei i.v.-Injektion nach GARDOCKI 43 (39,0 - 46,3) mg/kg KG und nach JANSSEN 20 (15,0 - 26,0) mg/kg KG; bei s.c.-Injektion nach GARDOCKI 125 (106 - 148) mg/kg KG und nach JANSSEN 250 (185 - 338) mg/kg KG.

Der Tod tritt durch Krämpfe und Atemstillstand ein.

a) Wirkung auf das cardiovaskuläre System:

DHB wirkt als alpha-Rezeptorenblocker, indem es mit Adrenalin am Rezeptor konkurriert (97). Die sympathicolytischen Eigenschaften rühren möglicherweise daher, daß die Substanz die Permeabilität für Katecholamine an der adrenergen Rezeptorzelle herabgesetzt. So blockiert es deren Aufnahme und fördert den enzymatischen Abbau durch die O-methyltransferase (85).

Beim Hund läßt sich schon bei der therapeutischen ED_{50} von 0,125 mg/kg, bei der der erwünschte sedierende Effekt auftritt, eine deutliche Ver-

minderung des Pressoreffektes von Adrenalin, weniger von Noradrenalin und Hypertensin feststellen. Bei dieser Dosis kommt es schon zu einem geringen RR-senkenden Effekt: Nach i.v.-Injektion fällt beim Hund der systolische Blutdruck um 9% ab und erreicht nach 15 Minuten wieder 92% des Kontrollwertes. Nach der 32fachen Dosis sinkt er um 34% und erreicht nach 30 Minuten 87% des Kontrollwertes. Die Herzfrequenz bleibt bei der Minimaldosis unverändert, steigt bei der Maximaldosis zuerst an und sinkt dann deutlich wieder ab (Änderung $\pm$ 40 Schläge pro Minute). Auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels kann kein dosisabhängiger Zusammenhang festgestellt werden.

Bei 0,05 mg/kg nimmt der periphere Widerstand innerhalb von 10 Minuten bis auf maximal 25% des Ausgangswertes ab, die periphere Durchblutung wird entsprechend stärker. Der arterielle Mitteldruck und das Herzminutenvolumen verändern sich nach derselben Dosis nicht oder nur gering.

Diese Beobachtungen konnten von SCHAPER et al. (81) durch Versuche an narkotisierten Hunden, denen DHB in Form einer Dauerinfusion zugeführt wurde, unterstrichen werden.

KREUSCHER (60) wies an 10 freiwilligen Versuchspersonen mit modifizierten Methoden von BLUMBERGER und BROEMSER-RANKE nach, daß die depressorische Wirkung von 20 mg i.v.-injiziertem DHB (0,28 mg/kg) auf die myokardiale Kontraktionskraft und die Wirkung auf das periphere Kreislaufsystem zu vernachlässigen bzw. äußerst gering sind. Der periphere Widerstand sinkt deutlich gegenüber dem Ausgangswert ab.

DHB hat einen anti - a r r h y t h m i s c h e n Effekt. Beim Hund können Adrenalin-Chloroform induzierte ventikuläre Tachykardie und

Fibrillation durch Dosen von 4 mg/kg günstig beeinflußt werden (97). Schon 0,15 mg/kg KG verabreichtes DHB reicht aus, um die Schwellldosis der Katecholamine, bei der gerade Arrhythmien auftreten, auf das Doppelte zu erhöhen. Diese Beobachtung machten BAUER und KREUSCHER (7) bei Hunden während Halothannarkosen. Sie führten die anti-arrhythmische Wirkung auf die Hypotonie zurück, die durch die alpha-adrenerge Blockade entstanden war.

b) Wirkung auf das respiratorische System:

Die Wirkung auf die Spontanatmung von DHB ist gering. Beim Hund sinkt die Atemfrequenz bei Dosen zwischen 0,5 und 4,0 mg/kg geringfügig ab und das Atemminutenvolumen steigt bei denselben Dosen mäßig an (81,97).

c) Wirkung auf das ZNS:

DHB verteilt sich sehr schnell im Organismus. Der pharmakologische Effekt tritt nach einigen Minuten ein; DHB kann schnell das ZNS erreichen und vor allem in Zentren, die subthalamisch und supraspinal gelegen sind (area cinerea auf dem Boden des IV. Ventrikels) zu wirken beginnen. Im Tierexperiment wird das neuroleptische Syndrom hervorgerufen (38): Psychomotorische Ruhe, Indifferenz gegen Umweltreize, Schlafneigung bei leichter Erweckbarkeit, Ataxie und gelegentlich auftretender Tremor einzelner Extremitäten (52,73,97).

Nach Überdosierung treten parkinsonähnliche extrapyramidale Erscheinungen auf: Opisthotonus, Protrusio linguae, Blick-, Waden- und Lendenmuskelkrämpfe (52).

d) Abbau und Ausscheidung:

Der Abbau von DHB (51) durch Hydrolyse in das Parafluorobutyrophenon-derivat von 4-Piperidon und Imidazolone geschieht in der Leber. Ebenfalls wie bei Fentanyl werden nicht mehr als 10% der Gesamtdosis mit dem Urin ausgeschieden. Die Exkretion kann jedoch durch starkes Ansäuern des Organismus erheblich erhöht werden.

3. Fentanyl + Dehydrobenzperidol

In dem Mischungsverhältnis 1 : 50 sind Fentanyl und Dehydrobenzperidol unter dem Namen Thalamonal (Janssen) und Innovar (Mc Neil) im Handel.

YELNOSKY und GARDOCKI untersuchten die Substanzen in verschiedenen Mischungsverhältnissen an männlichen Albinomäusen und Hunden (98). Die analgetische ED_{50} von Fentanyl bei der Albinomause beträgt nach s.c.-Injektion 0,08 mg/kg. DHB erzeugt mit so hohen Dosen wie 0,5 - 7,5 mg/kg keinen analgetischen Effekt. Im Gemisch 1 : 50 beträgt der Anteil von Fentanyl an der ED_{50} nur noch 0,028 mg/kg. Die akute Toxizität dieses Gemisches wird durch den DHB-Anteil bestimmt: $LD_{50} = 115$ mg/kg nach s.c.-Injektion (DHB allein 125 mg/kg s.c.).

DHB besitzt also keinerlei analgetische Wirkung, es potenziert aber den analgetischen Effekt von Fentanyl. Dabei wird die Toxizität nicht erhöht. Die anderen (cardiovaskularen, respiratorischen, zentralnervösen) Wirkungen der beiden Substanzen entfalten sich nebeneinander ohne additiven oder potenzierenden Effekt (19,98).

THALAMONAL wird in der modernen Anaesthesiologie bei Operationen am offenen Herzen (19), bei Risikopatienten (31), zur Praemedikation (20, 75), zur Geburtserleichterung (89) und als Adjuvans bei Halothannarkosen

verwendet.

ZAUDER et al. (99) untersuchten an 22 vorwiegend älteren Patienten während größerer chirurgischer Eingriffe die Verhältnisse der Hämodynamik nach 2 - 14 ml Thalamonal, das schnell i.v. injiziert wurde. Der totale periphere Widerstand sank von 1545 auf 1265 dyn/sec/cm⁻⁵. Der centralvenöse Druck stieg von 7,1 auf 9,6 cm H₂O. Der mittlere arterielle Druck verminderte sich von 97,6 auf 87,4 mm Hg, ebenso die Pulsfrequenz von 81,3 auf 75,6 Schläge/min. Der arterielle p CO₂ stieg von 36,1 auf 41,2 mm Hg, entsprechend sank der pH von 7,43 auf 7,40. Von allen Ergebnissen war nur der arterielle Druckabfall statistisch signifikant.

Ähnliche Beobachtungen machten TARHAN et al. (90) bei 18 Patienten mit fortgeschrittenen Herzerkrankungen, die während Angiokardiographien 2 - 3,5 ml Thalamonal i.v. injiziert erhielten.

III. METHODIK

1) Versuchsaufbau

In Halothannarkose wurde die Gallenblase isoliert. Nachdem die arteria cystica unterbunden war, löste man die Gallenblase aus der fossa vesica fellea, so daß der ductus cysticus bis zur Einmündung in den ductus choledochus verfolgt werden konnte. Nach Freipräparation des ductus cysticus wurde dieser gallenblasenwärts unterbunden. Durch eine kleine Incision ließ sich nun die Manometrienadel bis in den ductus choledochus vorschieben (70).

Bei allen Messungen wurde das nach Caroli modifizierte Manometer verwendet. Es bestand aus einem mit einer Zentimeterscala versehenen Glasrohr, das an einem Metallstab befestigt war. Der Nullpunkt der Scala war beliebig einstellbar. Ein verschiebliches Vorratsgefäß für die Kontrastmittellösung war mit einem Gummistösel mit zentraler Kanüle verschlossen. Durch diese Kanüle konnten die Luftblasen entweichen, die beim Einströmen des Kontrastmittels entstanden. Die Kontrastmittellösung war 30% Biligradin, da bei dieser Konzentration optimale Cholangiogramme entstehen (40).

Von Glasrohr und Vorratsgefäß ging je ein Schlauch ab, der durch ein Y-Glasröhrchen mit einem dritten Schlauch verbunden war. Vorher wurden das Operationsfeld und seine Umgebung mit einem sterilen Tuch abgedeckt.

2) Durchführung der Untersuchung

Der Nullpunkt des Manometers wurde auf die Höhe des Sphincters Oddi eingestellt (Mitte zwischen vorderer und hinterer Abdominalwand) (65).

Nachdem Schlauchsystem und Gallengänge mit Kontrastmittel gefüllt waren (Kontrolle durch den Bildverstärker), wurde der Manometrienadelschlauch abgeklemmt und das Vorratsgefäß so weit angehoben, daß die Kontrastmittelsäule 30 cm erreichte. Nun wurde bei abgeklebten Zuflußrohr und geöffnetem Manometrienadeldrain abgewartet, bis ein Druckausgleich stattgefunden hatte und das im Überschuß einströmende Kontrastmittel zum Stillstand gekommen war. Der Enddruck wurde nun am Manometer abgelesen.

Diese Methode der Druckmessung "von oben" entspricht derjenigen von MALLEY-GUY (63,67,68). Es wird dabei der Druck gemessen, bis zu dem die im Überschuß eingeführte Flüssigkeit abfließt, d.h. man bestimmt den Widerstand, den der Sphincter Oddi der Entleerung des Gallengangs entgegengesetzt. Nach LEHNER (63) handelt es sich dabei um den Residualdruck, d.h. den Druck, mit dem sich der Sphincter Oddi gerade noch ins Gleichgewicht setzt (45).

Nun wurde unter Durchleuchtungskontrolle der Bildverstärker genau auf das Operationsfeld eingestellt. Nach Erreichen des optimalen Füllungszustandes wurde die Film-Kassette eingeschoben und unter Atemstillstand des Patienten ein Cholangiogramm hergestellt (45).

Während der ersten Aufnahme stellten wir die Halothanzufuhr ab, um einmal eine Potenzierung der Narkose zu vermeiden und zum anderen bei der Thalamonalinjektion einem zu starken Blutdruckabfall vorzubeugen. Diese Änderung innerhalb unseres Versuchsablaufes konnten wir in Kauf nehmen, da Halothan nach BERNARD und LAVOIEPIERRE (12), sowie URAY et al. (92) keinen Einfluß auf den Sphinctertonus haben soll.

Bei 12 Patienten wurden nun 0,003 - 0,006 mg/kg KG Fentanyl und bei 12 weiteren Patienten 0,07 - 0,11 ml/kg KG Thalamonal i.v. injiziert.

Nach genau 5 Minuten Einwirkungszeit wurde erneut, in derselben Weise wie vorher, eine Druckbestimmung vorgenommen und danach eine zweite Röntgenaufnahme in unveränderter Lage des Patienten und wieder unter Apnoe angefertigt.

3) Versuchspersonen

28 in gutem Allgemeinzustand befindliche Patienten, 27 Frauen und ein Mann, im Alter von 31 bis 71 Jahren wurden den Versuchen unterzogen. Bei allen Patienten war anamnestisch und röntgenologisch die Diagnose Cholelithiasis gesichert. Alle klagten seit einigen Monaten oder Jahren über rezidivierende Gallenkoliken. Bei fünf von ihnen trat schon einmal vorübergehend ein leichter Ikterus auf. Ein Patient litt außerdem unter rezidivierendem Bronchialasthma, ein anderer hatte eine leichte Hyperthyreose und ein dritter war Diabetiker.

Folgende Bedingungen mußten von den Versuchspersonen erfüllt werden:

Es durfte a) kein Hinweis auf Leberschädigung vorliegen,

b) die Patienten durften nicht zu den Risikogruppen (nach der Am.Soc.of Anesthesiologists) gehören, da in solchen Fällen andere Narkoseverfahren angewendet werden müssen (32,41, 45,79),

c) 1/2 Stunde vor der Operation mußte die Praemedikation nach demselben Schema verabreicht worden sein:
25 mg Atosil, 50 mg Dolantin und 0,5 mg Atropin.

Als Schlafmittel abends vorher bekamen 15 Patienten je 10 mg Valium per os, 4 je eine Tablette Itridal, 4 je ein Dragee Medomin und 5 erhielten kein Sedativum oder Hypnotikum.

Die Narkose wurde mit dem Thiobarbiturat Trapanal eingeleitet und bis zur Injektion von Fentanyl oder Thalamonal in den meisten Fällen mit 1,0 vol % Halothan und der Lachgas - Sauerstoff - Mischung 4 : 2 fortgesetzt.

Vor der Injektion wurde, wie schon ausgeführt, das Halothan abgestellt. Die Intubation nahmen wir mit Succinylcholin vor, die weitere Relaxation mit Alloferin oder Pancuronium. Während der Operation war für eine gleichmäßige gute Entspannung zu sorgen, da nämlich Bauchdeckenspannung oder Preßatmung die Radiomanometrie unmöglich machen (78).

Die Operationszeit dauerte im Durchschnitt 75 Minuten. Bei allen Patienten fanden sich einige oder mehrere Konkrementen in der Gallenblase, bei einer Patientin hatte sich zusätzlich ein Gallenblasenempyem ausgebildet. In vier Fällen wurde eine Choledochotomie durchgeführt. Dabei entdeckte man bei zwei Patientinnen Gallengries, der entfernt wurde, eine Patientin hatte etwa 1 cm medial der Papille einen erbsgroßen Tumor aus ektopischem Pankreasgewebe und bei einer Patientin war der Ductus choledochus völlig frei.

IV. ERGEBNISSE

Die Ausgangsdruckwerte lagen in unserer Untersuchung sehr unterschiedlich hoch. Sie schwankten zwischen 2,0 und 20,0 cm H₂O. Die Normalwerte für den Residualdruck betragen nach HESS (45) 5,0 bis 10,0 cm H₂O.

Bei drei Patienten kam eine deutliche Hypotonie mit Werten von 2,0 - 3,0 cm H₂O vor. Eine Hypertonie sahen wir in elf Fällen mit Druckwerten zwischen 11,0 und 20,0 cm H₂O. Bei vierzehn Patienten lagen die Werte im Normbereich. Mit zunehmendem Alter stiegen die Ausgangsdruckwerte deutlich an. Die Choledochuswand und besonders deren Schleimhaut werden nämlich in höherem Alter wesentlich fibröser (69) und verlieren damit an Elastizität (74).

Abb. 1 zeigt die beobachteten Werte des 2-dimensionalen Merkmals (Lebensalter, Residualdruck). Extrem hypertone und hypotone Werte (5 Fälle) wurden hierbei nicht berücksichtigt, weil sie, wie noch ausgeführt werden wird, andere Ursachen haben können.

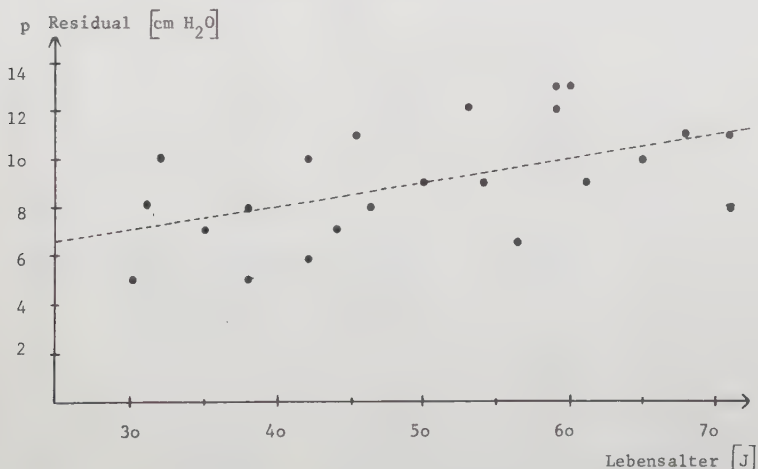


Abb. 1: Streuungsdiagramm des 2-dimensionalen Merkmals (Lebensalter, Residualdruck)

a) Druckwerte nach Fentanyl-Injektion

In allen vierzehn Fällen kam es zu einem Druckanstieg um 1,0 bis 10,0 cm H₂O. Der mittlere Druckanstieg betrug 4,2 cm H₂O ($s_{\overline{\Delta p}} = \pm 0,67$). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% muß man mit Druckanstiegen zwischen 2,2 und 6,2 cm H₂O rechnen (s.S. 39).

Von den Ausgangswerten lagen sechs im hypertonen Bereich, nach der Fentanyl-Injektion waren es zwölf. In einem Fall wurde sogar der Sekretionsdruck der Leber (= 30 cm H₂O) erreicht. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse vor und nach der Injektion, sowie die entsprechenden Druckdifferenzen.

Tab. 1:

Patient	p Residual	p 5 min	Δp
	cm H ₂ O	cm H ₂ O	cm H ₂ O
1	20,0	30,0	10,0
2	6,0	13,0	7,0
3	5,0	7,0	2,0
4	8,0	13,5	5,5
5	10,0	14,0	4,0
6	9,0	14,0	5,0
7	12,0	13,0	1,0
8	6,5	8,0	1,5
9	9,0	14,5	5,5
10	17,0	18,0	1,0
11	9,0	13,5	4,5
12	8,0	11,0	3,0
13	11,0	16,5	5,5
14	12,0	15,0	3,0
	$\bar{x} = 10$ $s_{\bar{x}} = \pm 2$	$\bar{y} = 14$ $s_{\bar{y}} = \pm 2$	$\overline{\Delta p} = 4,2$ $s_{\overline{\Delta p}} = \pm 0,7$

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei den Residualdrücken ließ sich für die Druckdifferenz keine funktionale Abhängigkeit im Mittel vom Lebensalter des Patienten vermuten, wie die folgende Abbildung zeigt.

Ein gleiches galt für die Merkmalskombinationen: Druckdifferenz - Ausgangsdruck bzw. Druckdifferenz - Dosis $\left[\frac{\text{mg}}{\text{kg KG}} \right]$

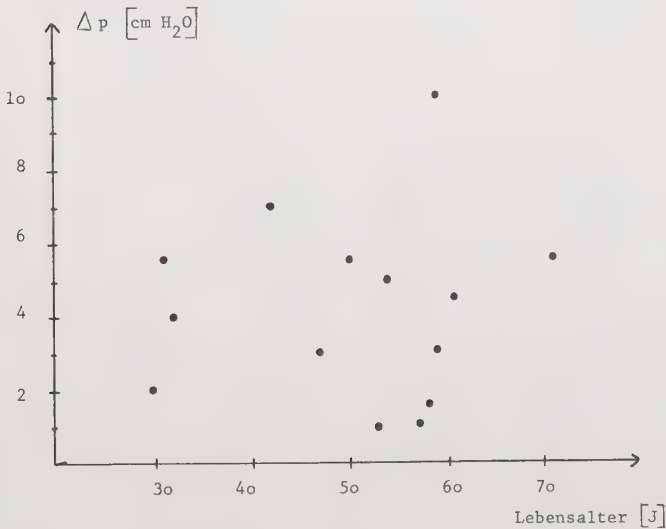
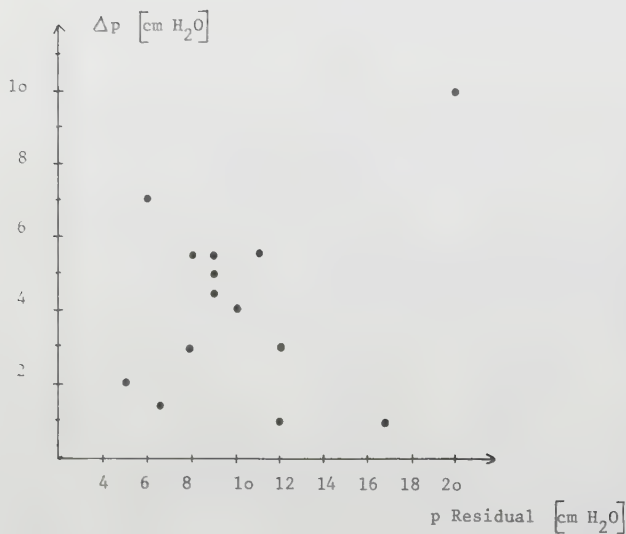
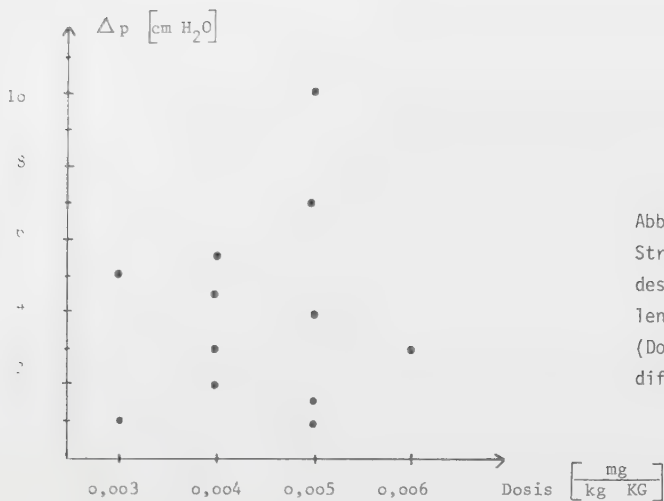


Abb.2: Streuungsdiagramm des 2-dimensionalen Merkmals
(Lebensalter - Druckdifferenz)



b) Druckwerte nach Thalamonal-Injektion

Tab. 2:

Patient	p Residual	p 5 min	Δp
	cm H ₂ O	cm H ₂ O	cm H ₂ O
1	10,0	9,0	-1,0
2	7,0	8,0	1,0
3	2,0	3,0	1,0
4	5,0	5,5	0,5
5	8,0	9,0	1,0
6	11,0	10,5	-0,5
7	13,0	13,0	0
8	8,0	11,5	3,5
9	13,0	17,0	4,0
10	10,0	13,0	3,0
11	11,0	16,0	5,0
12	3,0	0,5	-2,5
13	2,0	0	-2,0
14	7,0	6,0	-1,0
	$\bar{x} = 8$ $s_{\bar{x}} = \pm 1$	$\bar{y} = 9$ $s_{\bar{y}} = \pm 2$	$\overline{\Delta p} = 0,9$ $s_{\overline{\Delta p}} = \pm 0,7$

Nach der Thalamonal-Injektion beobachteten wir keine eindeutigen Druckanstiege (s.S. 40). Die Druckdifferenzen waren deutlich kleiner als die nach den Fentanyl-Injektionen. In acht Fällen kam es zu einem Druckanstieg zwischen 0,5 und 5,0 cm H₂O ($\overline{\Delta p} = 2,4$ cm H₂O, $s_{\overline{\Delta p}} = \pm 0,6$). Bei einem Patienten änderte sich der Druck gar nicht, bei den restlichen fünf fiel er sogar um 0,5 bis 2,5 cm ab ($\overline{\Delta p} = 1,4$ cm H₂O, $s_{\overline{\Delta p}} = \pm 0,4$). Nach der Injektion lagen die Drucke sechs mal im hypertonen Bereich, vorher nur vier mal. Ebenso wie nach Fentanyl ließen

die Druckdifferenzen keine funktionale Abhängigkeit im Mittel vom Residualdruck oder von der Dosis erkennen. Dagegen schien zwischen Lebensalter des Patienten und der Druckdifferenz ein statistischer Zusammenhang zu bestehen. Wir bestätigten dies durch die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten und bestimmten eine Regressionsgerade unter Annahme einer linearen Abhängigkeit im Mittel der Druckdifferenz vom Merkmal. Die Abbildungen 5, 6 und 7 geben Aufschluß darüber.

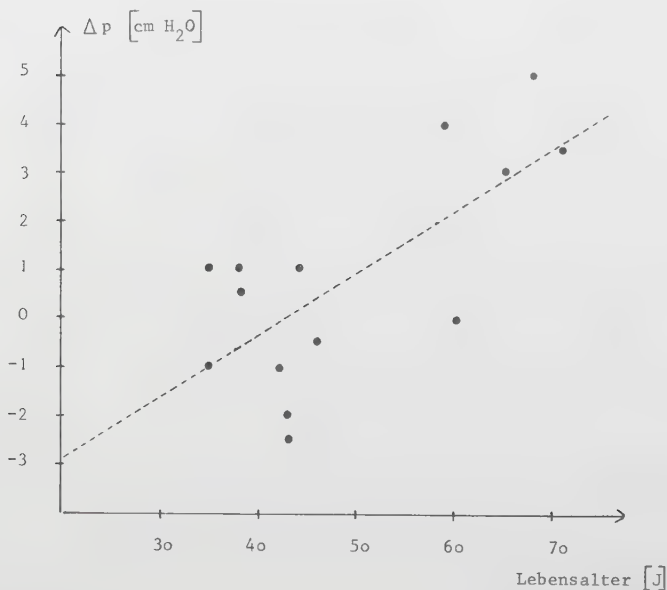


Abb. 5: Streuungsdiagramm des 2-dimensionalen Merkmals (Lebensalter, Druckdifferenz)

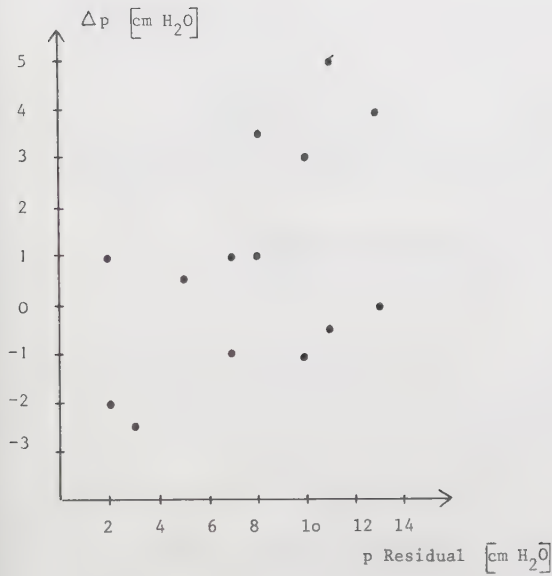


Abb. 6:
Streuungsdiagramm
des 2-dimensionalen
Merkmals
(Residualdruck -
Druckdifferenz)

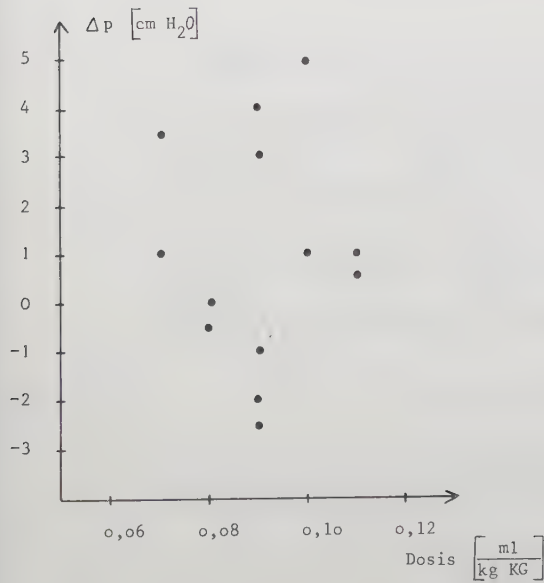


Abb. 7:
Streuungsdiagramm
des 2-dimensionalen
Merkmals
(Dosis - Druckdif-
ferenz)

3) Auswertung der Röntgenbilder

Bei der Versuchsreihe mit Fentanyl waren von insgesamt elf Röntgenbilderpaaren neun auswertbar, bei der Versuchsreihe mit Thalamonal waren es von neun Aufnahmepaaren sieben.

Kriterien für die Beurteilung von Cholangiogrammen sind (29,58):

- a) Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge,
- b) Darstellung der Papille.

Nur wenn diese Bedingungen erfüllt sind, können Konkremente mit der größtmöglichen Sicherheit diagnostiziert werden. Nach A.W. FISCHER (29) beträgt die Nichtdarstellbarkeitsquote der intrahepatischen Gallenwege noch 20 - 30%.

KJELLGREN und LÖF (58) fanden, daß sich nach Morphin-Scopolamin Prael-medikation in 27% der Fälle die Papille wegen eines Spasmus nicht darstellen ließ.

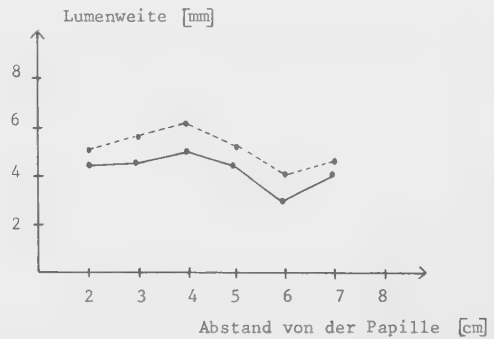
In dieser Untersuchung sollte geprüft werden, welche Veränderungen ein Anstieg des Gallengangsdruckes durch die tonisierenden Pharmaka Fentanyl und Dehydrobenzperidol an den Gangweiten von ductus choledochus bzw. ductus hepaticus hervorruft. Es wurde dazu jeweils das Cholangiogramm nach der ersten Druckmessung mit dem Cholangiogramm, das 5 min nach Injektion des zu prüfenden Medikamentes angefertigt wurde, verglichen. Beide Aufnahmen waren unter folgenden konstanten Bedingungen entstanden:

- a) absolut unveränderte Lage des Patienten,
- b) Apnoe des Patienten,
- c) gleicher Focus- und Objekt-Filmabstand, sowie gleiche Zentrierung.

Bei den Vergleichscholangiogrammen wurden nun entlang dem Choledochus- bzw. Hepaticusverlauf auf identischen Punkten die Lumenweiten im Abstand von 1 cm ausgemessen, wobei 1 cm hinter der Papille mit der Messung begonnen wurde. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt und auf den Abbildungen graphisch dargestellt.

a) Auswertung der Cholangiogramme bei der Fentanyl-Injektion:

x [mm]	y [mm]	d [mm]
4,5	5,0	0,5
4,5	5,5	1,0
5,0	6,0	1,0
4,5	5,0	0,5
3,0	4,0	1,0
4,0	4,5	0,5
$\bar{x} = 4,3$	$\bar{y} = 5,0$	$\bar{d} = 0,7$
$s_{\bar{x}} = 0,3$	$s_{\bar{y}} = 0,3$	$s_{\bar{d}} = 0,1$

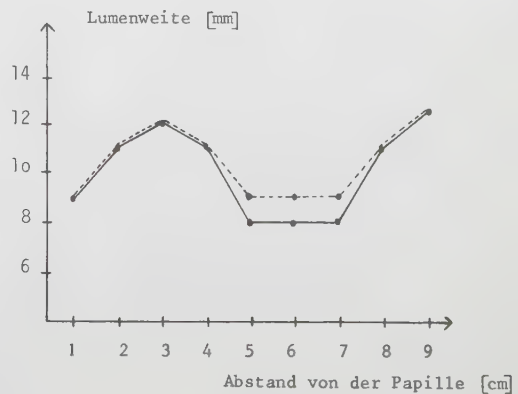


Tab. 3

$\Delta p = 3,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 8

x [mm]	y [mm]	d [mm]
9,0	9,0	0
11,0	11,0	0
12,0	12,0	0
11,0	11,0	0
8,0	9,0	1,0
8,0	9,0	1,0
8,0	9,0	1,0
11,0	11,0	0
12,5	12,5	0
$\bar{x} = 10,3$	$\bar{y} = 10,6$	$\bar{d} = 0,3$
$s_{\bar{x}} = 0,6$	$s_{\bar{y}} = 0,5$	$s_{\bar{d}} = 0,2$

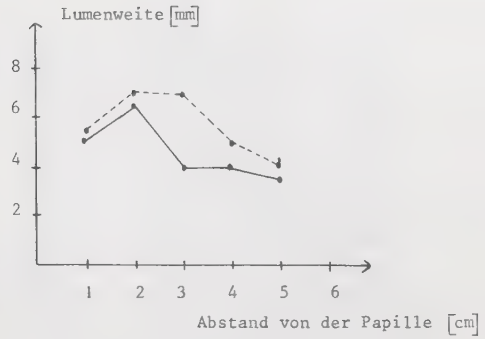


Tab. 4

$\Delta p = 1,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 9

x [mm]	y [mm]	d [mm]
5,0	5,5	0,5
6,5	7,0	0,5
4,0	7,0	3,0
4,0	5,0	1,0
3,5	4,0	0,5
$\bar{x} = 4,6$	$\bar{y} = 5,7$	$\bar{d} = 1,1$
$s_x = 0,5$	$s_y = 0,6$	$s_d = 0,5$

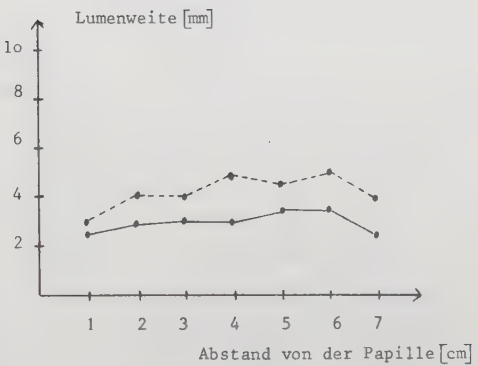


Tab. 5

$\Delta p = 4,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 10

x [mm]	y [mm]	d [mm]
2,5	3,0	0,5
3,0	4,0	1,0
3,0	4,0	1,0
3,0	5,0	2,0
3,5	4,5	1,0
3,5	5,0	1,5
2,5	4,0	1,5
$\bar{x} = 3,0$	$\bar{y} = 4,2$	$\bar{d} = 1,2$
$s_x = 0,2$	$s_y = 0,3$	$s_d = 0,2$

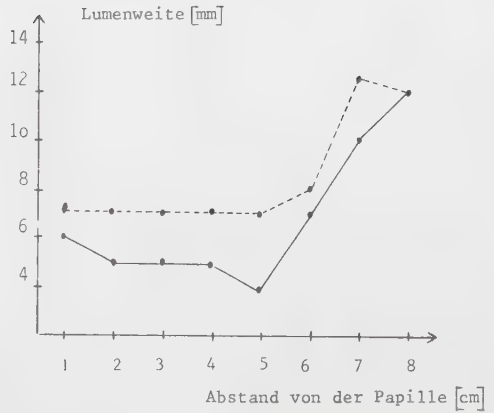


Tab. 6

$\Delta p = 5,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 11

x [mm]	y [mm]	d [mm]
6,0	7,0	1,0
5,0	7,0	2,0
5,0	7,0	2,0
5,0	7,0	2,0
4,0	7,0	3,0
7,0	8,0	1,0
10,0	12,5	2,5
12,0	12,0	0
$\bar{x} = 7$	$\bar{y} = 8$	$\bar{d} = 1,2$
$s_x^- = 1$	$s_y^- = 1$	$s_d^- = 0,3$

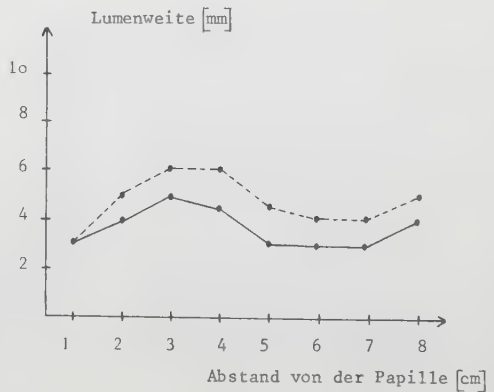


Tab. 7

$\Delta p = 5,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 12

x [mm]	y [mm]	d [mm]
3,0	3,0	0
4,0	5,0	1,0
5,0	6,0	1,0
4,5	6,0	1,5
3,0	4,5	1,5
3,0	4,0	1,0
3,0	4,0	1,0
3,0	4,0	1,0
4,0	5,0	1,0
$\bar{x} = 3,7$	$\bar{y} = 4,7$	$\bar{d} = 1,0$
$s_x^- = 0,3$	$s_y^- = 0,4$	$s_d^- = 0,2$



Tab. 8

$\Delta p = 4,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

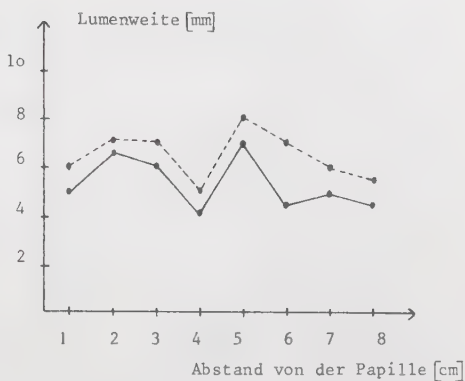
Abb. 13

x [mm]	y [mm]	d [mm]
5,0	6,0	1,0
6,5	7,0	0,5
6,0	7,0	1,0
4,0	5,0	1,0
7,0	8,0	1,0
4,5	7,0	2,5
5,0	6,0	1,0
4,5	5,5	1,0
$\bar{x} = 5,3$	$\bar{y} = 6,4$	$\bar{d} = 1,1$
$s_x^- = 0,4$	$s_y^- = 0,4$	$s_d^- = 0,2$

Tab. 9

$\Delta p = 5,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 14

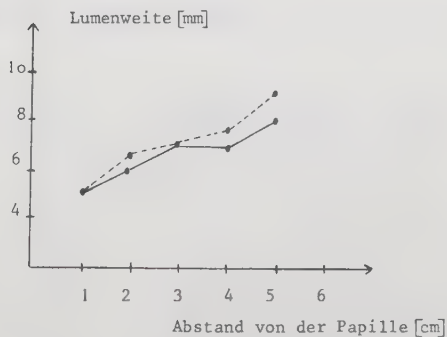


x [mm]	y [mm]	d [mm]
5,0	5,0	0
6,0	6,5	0,5
7,0	7,0	0
7,0	7,5	0,5
8,0	9,0	1,0
$\bar{x} = 6,6$	$\bar{y} = 7,0$	$\bar{d} = 0,4$
$s_x^- = 0,5$	$s_y^- = 0,6$	$s_d^- = 0,2$

Tab. 10

$\Delta p = 1,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 15

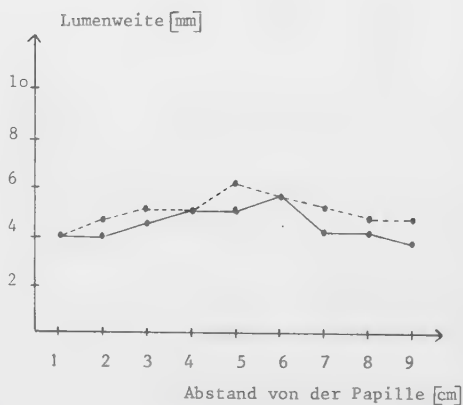


x [mm]	y [mm]	d [mm]
4,0	4,0	0
4,0	4,5	0,5
4,5	5,0	0,5
5,0	5,0	0
5,0	6,0	1,0
5,5	5,5	0
4,0	5,0	1,0
4,0	4,5	0,5
3,5	4,5	1,0
$\bar{x} = 4,4$	$\bar{y} = 4,9$	$\bar{d} = 0,5$
$s_{\bar{x}} = 0,2$	$s_{\bar{y}} = 0,2$	$s_{\bar{d}} = 0,1$

Tab. 11

$\Delta p = 2,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 16



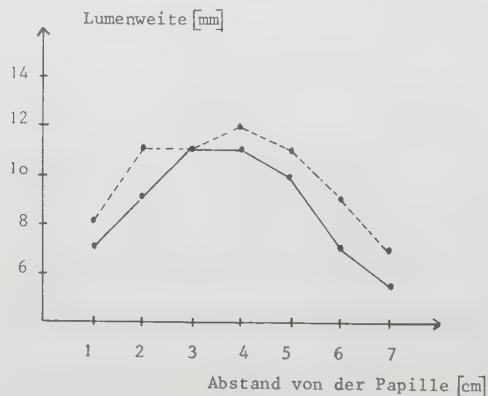
b) Auswertung der Cholangiogramme bei der Thalamonal-Injektion:

x [mm]	y [mm]	d [mm]
7,0	8,0	1,0
9,0	11,0	2,0
11,0	11,0	0
11,0	12,0	1,0
10,0	11,0	1,0
7,0	9,0	2,0
5,5	7,0	1,5
$\bar{x} = 8,6$	$\bar{y} = 9,8$	$\bar{d} = 1,2$
$s_{\bar{x}} = 0,8$	$s_{\bar{y}} = 0,7$	$s_{\bar{d}} = 0,4$

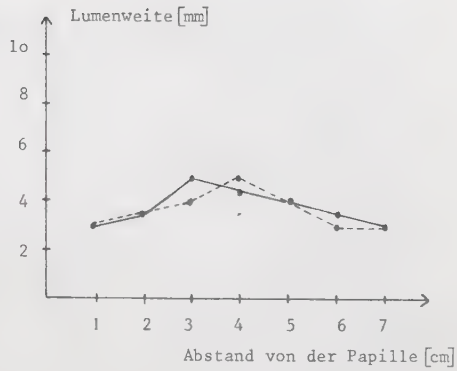
Tab. 12

$\Delta p = 5,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 17



x [mm]	y [mm]	d [mm]
3,0	3,0	0
3,5	3,5	0
5,0	4,0	-1,0
4,5	5,0	0,5
4,0	4,0	0
3,5	3,0	-0,5
3,0	3,0	0
$\bar{x} = 3,8$	$\bar{y} = 3,6$	$\bar{d} = -0,2$
$s_{\bar{x}} = 0,3$	$s_{\bar{y}} = 0,3$	$s_{\bar{d}} = 0,2$

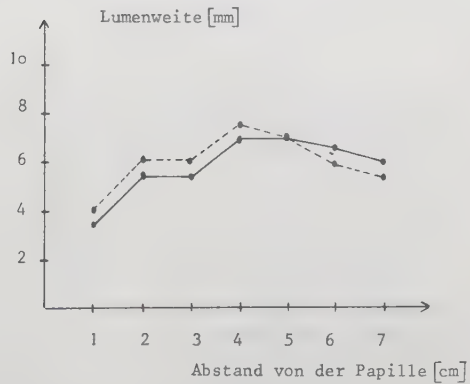


Tab. 13

$\Delta p = 1,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 18

x [mm]	y [mm]	d [mm]
3,5	5,0	1,5
5,5	6,0	0,5
5,5	6,0	0,5
7,0	7,5	0,5
7,0	7,0	0
6,5	6,0	-0,5
6,0	5,5	-0,5
$\bar{x} = 5,8$	$\bar{y} = 6,1$	$\bar{d} = 0,3$
$s_{\bar{x}} = 0,5$	$s_{\bar{y}} = 0,3$	$s_{\bar{d}} = 0,3$



Tab. 14

$\Delta p = 0,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

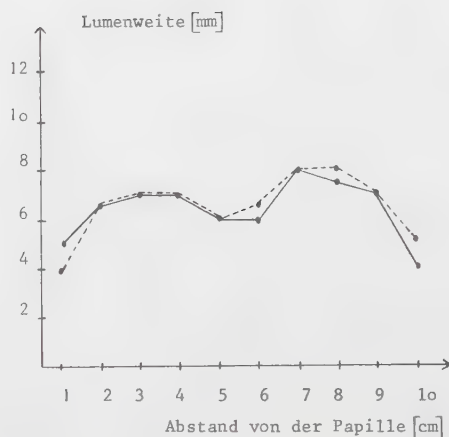
Abb. 19

x [mm]	y [mm]	d [mm]
5,0	4,0	-1,0
6,5	6,5	0
7,0	7,0	0
7,0	7,0	0
6,0	6,0	0
6,0	6,5	0,5
8,0	8,0	0
7,5	8,0	0,5
7,0	7,0	0
4,0	5,0	1,0
$\bar{x} = 6,4$	$\bar{y} = 6,5$	$\bar{d} = 0,1$
$s_{\bar{x}} = 0,4$	$s_{\bar{y}} = 0,4$	$s_{\bar{d}} = 0,2$

Tab. 15

$\Delta p = 1,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 20

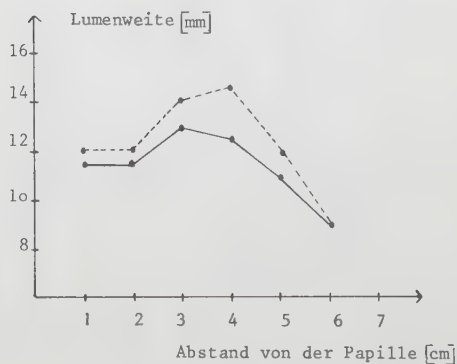


x [mm]	y [mm]	d [mm]
11,5	12,0	0,5
11,5	12,0	0,5
13,0	14,0	1,0
12,5	14,5	2,0
11,0	12,0	1,0
9,0	9,0	0
$\bar{x} = 11,4$	$\bar{y} = 12,2$	$\bar{d} = 0,8$
$s_{\bar{x}} = 0,6$	$s_{\bar{y}} = 0,8$	$s_{\bar{d}} = 0,3$

Tab. 16

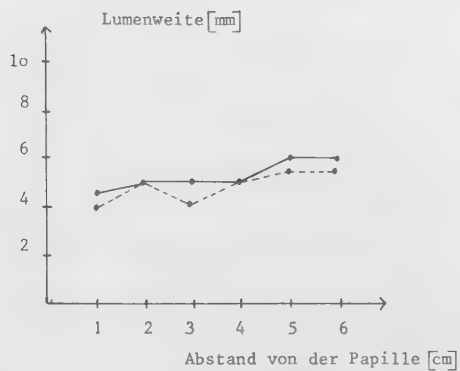
$\Delta p = 3,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 21



x [mm]	y [mm]	d [mm]
4,5	4,0	-0,5
5,0	5,0	0
5,0	4,0	-1,0
5,0	5,0	0
6,0	5,5	-0,5
6,0	5,5	-0,5
$\bar{x} = 5,0$	$\bar{y} = 4,8$	$\bar{d} = -0,2$
$s_{\bar{x}} = 0,3$	$s_{\bar{y}} = 0,3$	$s_{\bar{d}} = 0,2$

Tab. 17

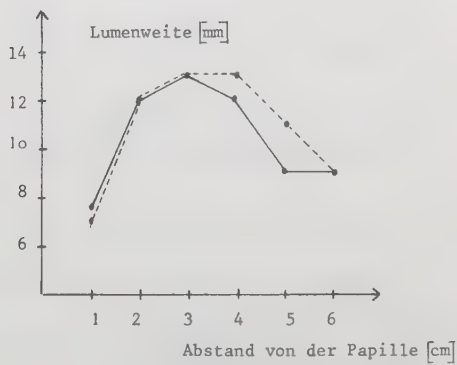


$\Delta p = 0,5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 22

x [mm]	y [mm]	d [mm]
7,5	7,0	-0,5
12,0	12,0	0
13,0	13,0	0
12,0	13,0	1,0
9,0	11,0	2,0
9,0	9,0	0
$\bar{x} = 10,4$	$\bar{y} = 11$	$\bar{d} = 0,4$
$s_{\bar{x}} = 0,9$	$s_{\bar{y}} = 1$	$s_{\bar{d}} = 0,3$

Tab. 18



$\Delta p = 1,0 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 23

Die Meßwerte des zweiten Cholangiogramms (gestrichelte Linie auf den graphischen Darstellungen) waren in der Regel größer als die des Kontrollcholangiogramms (durchgezogene Linie). Diese Größenunterschiede hatten eine Beziehung zu den zugehörigen Druckdifferenzen. Bei Druckdifferenzen von 3,0 - 5,5 cm H₂O lagen beinahe alle nachher gemessenen Werte über den Kontrollwerten, wie es in 51 von insgesamt 55 bestimmten Meßpunkten (verteilt auf acht Cholangiogramme) der Fall war. Nur vier mal (je ein Meßwert in den Abb. 12,13,17,21) deckte sich der Zweitwert mit dem Kontrollwert.

Bei Druckdifferenzen von 0,5 - 2,0 cm H₂O waren von insgesamt 59 Meßpunkten (verteilt auf ebenfalls acht Cholangiogramme) 21 mal die Zweitwerte größer und 11 mal kleiner als die Kontrollwerte, 25 mal waren sie gleich groß.

Das Lumen verbreiterte sich also schon bei Drucksteigerungen von 3,0 cm H₂O in seinem gesamten Verlauf, während es bei geringeren Drucksteigerungen alternierend geringfügig enger oder weiter wurde.

In allen untersuchten Cholangiogrammen stellten sich, sowohl vor als auch nach der Injektion der zu prüfenden Medikamente, die Papillen dar, allerdings in unterschiedlichen Phasen. Das Kontrastmittel konnte ungehindert in das Duodenum passieren. Es kam also zu keinem Papillenspasmus (58), sondern die Drucksteigerungen bis zu 5,5 cm H₂O, über die die Cholangiogramme nur vorlagen, wurden von einer Erhöhung des Sphinctertonus hervorgerufen.

Die intrahepatischen Gallenwege füllten sich auf beiden Vergleichscholangiogrammen in vier Fällen nicht, in einem Fall waren sie wegen unzureichender Technik (Unterbelichtung) nicht beurteilbar.

Die mittleren Lumenweiten zeigten, wie die Abbildung 24 erkennen läßt, keine Abhängigkeit im Mittel von den gemessenen Gallengangsdruckwerten. Ein weiter Gallengang konnte mit einem niedrigen Druck korrelieren und umgekehrt, maßgeblich schien allein der Tonus des Sphincters Oddi zu sein. Dagegen stellte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen den mittleren Lumendifferenzen und den Druckdifferenzen dar. In der Abbildung 25 erkennt man, daß sich die mittleren Lumendifferenzen mit steigenden Druckdifferenzen vergrößerten.

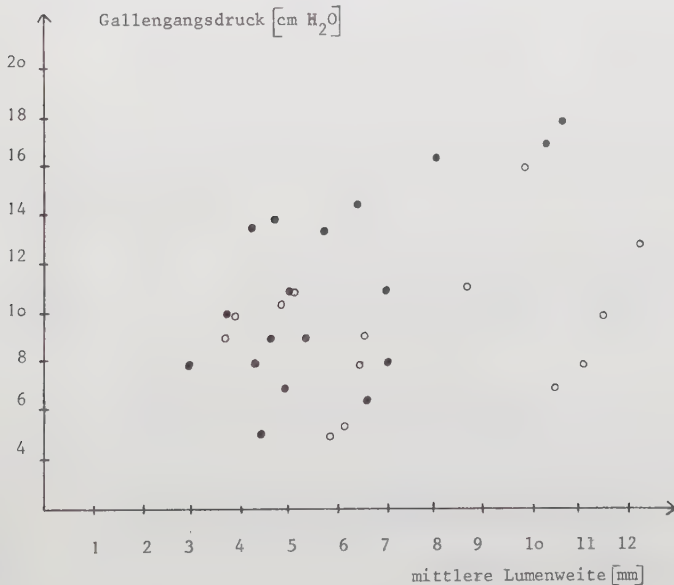


Abb. 24: Streuungsdiagramme des 2-dimensionalen Merkmals (mittlere Lumenweite, Gallengangsdruck) bei Fentanyl-Injektion (•) und Thalamonal-Injektion (○).

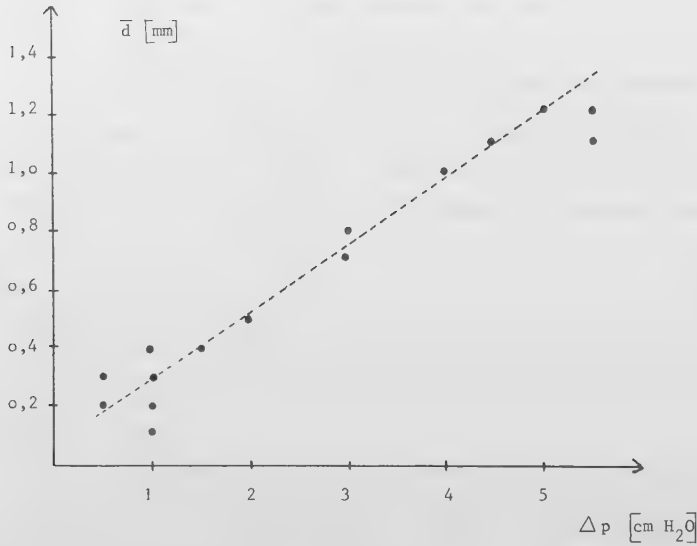


Abb. 25: Streuungsdiagramm des 2-dimensionalen Merkmals
(Druckdifferenz, mittlere Lumendifferenz)

In den Tabellen 19 und 20 sind noch einmal sämtliche Druckwerte mit den zugehörigen Gangweiten und den mittleren Lumendifferenzen zusammengestellt. Die mittleren Lumendifferenzen $\bar{d} = \frac{\sum (y - x)}{n}$ wurden den Tabellen 3 - 18 entnommen.

Pa- ti- ent	p Residual	p 5 min	Δp	ausgemes- sene Strecke	mittlere Lumen- weite $\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	mittlere Lumen- weite $\bar{y}$	$s_{\bar{y}}$	mittlere Lumen- differenz $\bar{d}$	$s_{\bar{d}}$
	cm H ₂ O	cm H ₂ O	cm H ₂ O	cm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
1	9,0	14,5	5,5	8	5,3	0,4	6,4	0,4	1,1	0,2
2	6,5	8,0	1,5	5	6,6	0,5	7,0	0,6	0,4	0,2
3	5,0	7,0	2,0	9	4,4	0,2	4,9	0,2	0,5	0,1
4	8,0	11,0	3,0	6	4,3	0,3	5,0	0,3	0,7	0,1
5	17,0	18,0	1,0	10	10,3	0,6	10,6	0,5	0,3	0,2
6	9,0	13,5	4,5	5	4,6	0,5	5,7	0,6	1,1	0,5
7	11,0	16,5	5,5	8	7	1	8	1	1,2	0,3
8	8,0	13,5	5,5	7	3,0	0,2	4,2	0,3	1,2	0,2
9	10,0	14,0	4,0	8	3,7	0,3	4,7	0,4	1,0	0,2

Tab. 19: Beobachtete Drucke und dazugehörige mittlere Lumenweiten vor und nach der Fentanyl-Injektion

Pa- ti- ent	p Residual	p 5 min	Δp	ausgemes- sene Strecke	mittlere Lumen- weite vorher $\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	mittlere Lumen- weite 5 min $\bar{y}$	$s_{\bar{y}}$	mittlere Lumen- differenz $\bar{d}$	$s_{\bar{d}}$
	cm H ₂ O	cm H ₂ O	cm H ₂ O	cm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
1	10,0	13,0	3,0	6	11,4	0,6	12,2	0,8	0,8	0,3
2	7,0	8,0	1,0	6	10,4	0,9	11	1	0,4	0,3
3	5,0	5,5	0,5	7	5,8	0,5	6,1	0,3	0,3	0,3
4	10,0	9,0	-1,0	7	3,8	0,3	3,6	0,3	-0,2	0,2
5	11,0	10,5	-0,5	6	5,0	0,3	4,8	0,3	-0,2	0,2
6	8,0	9,0	1,0	10	6,4	0,4	6,5	0,4	0,1	0,2
7	11,0	16,0	5,0	7	8,6	0,8	9,8	0,7	1,2	0,4

Tab. 20: Beobachtete Drucke und dazugehörige mittlere Lumenweiten vor und nach der Thalamonal-Injektion.

4) Statistische Untersuchungen

Die Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$ einer Meßreihe vom Umfang n erfolgte nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (I)$$

Die des mittleren Fehlers des Mittelwertes nach der Formel:

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2}{n}}{n(n-1)}} \quad (II)$$

Konfidenzintervall für die mittlere Druckdifferenz nach der Fentanyl-Injektion (vgl. S. 18)

Die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α von 1% zu erwartende Druckdifferenz Δp läßt sich wie folgt abschätzen:

Ein Konfidenzintervall zum Niveau $1 - \alpha$ für die Differenz der Erwartungswerte $\Delta p = E(x) - E(y)$ der Drucke "vorher" und "nachher" ist gegeben durch:

$$\bar{\Delta p} - t_{1-\frac{\alpha}{2}; n-1} \cdot s_{\Delta p} \leq E(x) - E(y) \leq \bar{\Delta p} + t_{1-\frac{\alpha}{2}; n-1} \cdot s_{\Delta p}$$

(III)

wobei:

$$\overline{\Delta p} = \bar{x} - \bar{y}, \quad s_{\overline{\Delta p}} = \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - y_i - \overline{\Delta p})^2}$$

und alle Begriffe wie unten.

$$\alpha = 0,01 : t_{1-\frac{\alpha}{2}; 13} = t_{0,995; 13} = 3,012$$

Das 99% Konfidenzintervall für den mittleren Druckanstieg lautet also: $2,2 \text{ cm H}_2\text{O} \leq \Delta p \leq 6,2 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Prüfung der tonussteigernden Wirkung von Thalamonal (vgl. S. 21)

Da nach Thalamonal keine eindeutigen Ergebnisse erzielt wurden, war eine statistische Untersuchung über dessen kontraktionssteigernde Wirkung notwendig. Angewendet wurde ein t - Test.

Die vor und nach Applikation gemessenen Drucke werden als Realisationen $(x_1, y_1) \dots (x_n, y_n)$ einer zweidimensional normalverteilten Zufallsvariablen angesehen (x = Druck "vorher", y = Druck "nachher", $n = 14$). Getestet wird die Nullhypothese $H : E(x) \geq E(y)$ gegen die Alternativhypothese $K : E(x) \leq E(y)$ zum Niveau α , wobei $E(x)$ und $E(y)$ die jeweiligen Erwartungswerte seien und $\alpha = 0,01$. Prüfstatistik ist die auf dem Stichprobenraum folgendermaßen definierte Funktion:

$$T(x_1, \dots, x_n; y_1, \dots, y_n) = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - y_i - \bar{x} + \bar{y})^2}} \quad (\text{IV})$$

Die Statistik ist t-verteilt mit $n-1$ Freiheitsgraden. Die Nullhypothese wird angenommen, wenn $T(x_1, \dots, x_{14}; y_1, \dots, y_{14}) \leq t_{1-\alpha; n-1}$ ist, wobei $t_{1-\alpha; n-1}$ das $(1-\alpha)$ -Fraktile der T-Verteilung mit $n-1$ Freiheitsgraden sei.

Andernfalls wird die Nullhypothese abgelehnt. Es gilt:

für $\alpha = 0,01$: $t_{0,99;13} = 2,65$.

Wäre $T(x_1, \dots, x_{14}; y_1, \dots, y_{14}) > t_{0,99;13}$, so könnte man die Alternativhypothese (im Mittel "nachher" höherer Druck als "vorher") als statistisch gesichert mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit bezeichnen.

In unserer Untersuchung war $T = 1,311 < t_{0,99;13}$, das bedeutet also, daß ein Druckanstieg nach Thalamonal nicht statistisch signifikant war.

Ermittlung des Korrelationskoeffizienten (vgl. S. 22)

Den Korrelationskoeffizienten ρ in der Grundgesamtheit schätzen wir durch:

$$r = \hat{r}(z) = \frac{\sum [(s_i - \bar{s}) (z_i - \bar{z})]}{[\sum (z_i - \bar{z})^2] [\sum (s_i - \bar{s})^2]} \quad (V)$$

Test für $H: \rho \leq 0$ gegen $K: \rho > 0$ zum Niveau $\alpha = 0,01$;

Teststatistik:

$$u = \sqrt{n-2} \cdot \frac{r}{\sqrt{1-r^2}}$$

$t_{12;0,01} = 2,68$;

s = Lebensalter,

$z = \Delta p$ = Druckdifferenz.

Entscheidungsregel: $u > t_{12;0,01}$ lehne H ab

$u \leq t_{12;0,01}$ lehne K ab

In unsrer Untersuchung war $u = 3,6$; das bedeutete, daß der Korrelationskoeffizient mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit > 0 war.

Die augenfällige Korrelation zwischen Druckdifferenz nach der Thalamalinjektion und Lebensalter der Patienten war für unserer Untersuchung von untergeordneter Bedeutung. Sie konnte damit zusammenhängen, daß auch die Ausgangsdruckwerte mit höherem Lebensalter anstiegen. Jedoch vermißten wir bei der Fentanylinjektion ein ähnliches Phänomen.

Abschätzung der Regressionsgeraden (vgl. S. 17 und S. 22)

Der Regressionskoeffizient errechnet sich nach der Formel:

$$b = \hat{b}(z) = \frac{\sum_{i=1}^n [(s_i - \bar{s}) (z_i - \bar{z})]}{\sum_{i=1}^n (s_i - \bar{s})^2} \quad (VI)$$

s = Lebensalter, $z = p$ (Residual) bzw. Δp

Die Steigung der Regressionsgeraden ist durch $\hat{b}(z)$ gegeben.

Die Gleichung für die Regressionsgerade lautet:

$$y = \bar{z} + \hat{b}(z) \cdot (s - \bar{s})$$

Auf eine statistische Auswertung der Cholangiogramme verzichteten wir, da wir bei der z.T. vorhandenen Unschärfe der Gallengangskonturen einen Meßfehler von 0,5 mm annehmen mußten.

Die Differenzen der ausgemessenen Lumenweiten vor und nach der Applikation von Thalamonal lagen zwischen -1,0 und 2,0 mm (Mittelwert = 0,3 mm, $s_{\bar{d}} = \pm 0,1$ mm).

Die Differenzen vor und nach der Applikation von Fentanyl lagen zwischen 0 und 3,0 mm (Mittelwert = 0,9 mm, $s_{\bar{d}} = \pm 0,2$ mm).

Betrachtet man nun die mittleren Lumendifferenzen (0,3 mm und 0,9 mm), so sieht man, daß bei einer Ungenauigkeit der Meßergebnisse von $\pm 0,5$ mm eine entscheidende Veränderung der Gallengangswerten nicht angenommen werden kann.

V. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

1) Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten

Die vorliegende Arbeit hat den in der Literatur beschriebenen Einfluß der in der Neuroleptanaesthesie verwendeten Medikamente Fentanyl und seine Kombination mit DHB (Thalamonal) auf den Tonus des Sphincter Oddi bestätigen können. Fentanyl führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Gallengangsdruckes, der zwischen 2 und 6 cm H₂O lag. Bei Thalamonal konnte eine Drucksteigerung statistisch weder mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% noch von 5% bestätigt werden. Dies wie auch die Höhe des Druckanstieges nach Fentanyl steht im Widerspruch zu den Beobachtungen anderer Autoren.

URAY und KOSA (91) führten postoperative Untersuchungen über einen Zeitraum von 15 - 20 Tagen an 30 Patienten durch, bei denen die intraoperative Choledochusdrainage mit der Kehr-Röhre erfolgte. Sie verwendeten das Caroli-Manometer, indem die Kehr-Röhre an das Manometer angeschlossen wurde. Als Kontrastmittel benutzten sie 30%iges Biligrafin. 24 Stunden vor der Untersuchung bekamen die Patienten keinerlei Medikamente oder cholagogene Nahrung. Unter Kontrolle mit dem Röntgenbildverstärker wurde der Passagedruck, zuerst im Ruhezustand, dann nach Medikamentengabe in 5-Minuten-Intervallen, ermittelt. Nach i.v. Injektion von 0,1 mg Fentanyl (in unserer Untersuchung waren es im Durchschnitt 0,3 mg $\pm$ 0,003 - 0,006 mg/kg KG) kam es zu Drucksteigerungen zwischen 10 und 15 cm, ja sogar bis zu 20 cm H₂O, die etwa 40 min andauerten. 10 mg DHB allein verursachten Druckabfälle von 5 - 10 cm H₂O mit etwa derselben Dauer. Dieselben Dosen von Fentanyl und DHB nacheinander, gleich in welcher Reihenfolge, injiziert, ergaben Druckanstiege von 7 - 8 cm, ebenso wie die gleichzeitige Gabe dieser Pharmaka. Die

zugehörigen graphischen Darstellungen vermitteln den Eindruck einer Addition oder Subtraktion der Wirkungen der beiden Medikamente.

Zu unserer Untersuchung wurden, wie bei Thalamonal, DHB und Fentanyl im Mischungsverhältnis 50: 1 injiziert. Durchschnittlich waren es 0,3 mg Fentanyl + 15,0 mg DHB $\cong$ 6 ml Thalamonal $\cong$ 0,07 - 0,1 ml/kg KG.

Nach 5,0 mg Nalorphin, dem Antagonisten von Fentanyl und allen morphinartigen Analgetika, wurde die durch Fentanyl verursachte Drucksteigerung noch weiter verstärkt. Alle Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant.

Auffallend an dieser Darstellung sind - im Gegensatz zu unseren Untersuchungen - die enorm hohen Drucksteigerungen nach Fentanyl trotz einer um 1/3 niedrigeren Dosis. Man könnte anführen, daß durch die völlige medikamentenfreie Versuchsvorbedingung jeglicher chemischer Einfluß auf den Sphincter wegfiel, im Gegensatz zur Narkose und Operation, bei denen Pharmaka, angefangen von Barbituraten, Opiaten, Narkosegasen, Muskelrelaxantien bis hin zu dem Kontrastmittel bei der Cholangiographie, ihre Wirkungen auf den Sphincter entfalten können. Auf diese Weise könnte der Angriffsmechanismus der zu prüfenden Substanzen in irgendeiner Form, z.B. durch kompetitive Hemmung, gestört werden. Dagegen lassen sich aber bei einer Untersuchung eines Patienten im wachen, nicht relaxierten Zustand Störfaktoren wie Atmung und Anspannung der Bauchdeckenmuskulatur, die den Sphinctertonus beeinflussen sollen (92), nicht völlig ausschalten.

Außerdem werden die Medikamente Fentanyl und DHB bei Gallenwegsoperationen stets im Rahmen einer Narkose, also immer mit anderen Pharmaka zusammen, angewendet und niemals allein, so daß eine Prüfung auch im Hinblick auf den Anwendungsbereich innerhalb einer Narkose am sinnvoll-

sten erscheint. Ein Nachteil dabei ist jedoch, daß es nicht möglich ist, Wirkungsdauer und -verlauf der Prüfsubstanzen zu bestimmen. Es ist weder dem Patienten noch dem Chirurgen zuzumuten, daß der chirurgische Eingriff und die Narkose unnötig lange ausgedehnt werden.

Nach der Kombination von Fentanyl und DHB im Mischungsverhältnis 1 : 100 kommt es zwar zu geringeren Drucksteigerungen, die aber trotzdem noch 7 - 8 cm H₂O betragen. Dabei ist der DHB-Anteil doppelt so hoch wie in unserer Untersuchung.

KANTOR et al. (55) führten ähnliche Versuche zuerst an Kaninchen und dann an Kranken durch, bei denen 14 Tage vor der Untersuchung eine Cholezystektomie mit Choledochusdrainage erfolgte. Die Patienten erhielten vor der Untersuchung 0,25 mg Atropinum sulfuricum s.c. Der Residualdruck im Choledochus wurde mit Elektromanometer gemessen und mit Multi-skriptor registriert.

Nach 0,5 mg Fentanyl i.v. stieg der Residualdruck in allen Fällen auf über 30 cm H₂O (Mittelwert = $34,7 \pm 2,5$). Dieser krampfähnliche Zustand dauerte 4 - 6 min, löste sich dann treppenförmig, und nach 30 min war der Ausgangsdruck wieder erreicht. Nach 25 mg DHB stieg der Druck im Choledochus ganz plötzlich an und erreichte nach 1 - 2 min einen um 40% höheren Residualdruck als vor der Medikamentengabe. Nach 30 min war der Ausgangswert wieder erreicht. Thalamonal i.v. (die Dosis war nicht angegeben) bewirkte einen Residualdruckanstieg auf einen Wert zwischen 30 und 35 cm H₂O. 10 min später pendelte sich ein pathologisch erhöhter Dauertonus ein, der eine Stunde lang anhielt.

Bei den Kaninchen hatten weder DHB noch Fentanyl eine signifikante Wirkung auf den Tonus des Sphincters Oddi. Alle Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Ähnliche Untersuchungen an Meerschweinchen machten CANELLAS et al. (19). Sie stellten fest, daß sich mit ansteigenden Dosen von Fentanyl der Sphinctertonus erhöhte, während er nach DHB wieder abnahm. Bei einer Mischung der beiden Medikamente im Verhältnis 1 : 50 stellten sie ebenfalls eine geringfügige Erschlaffung fest, die 3 - 5 min andauerte. Dies zeigt ebenso wie die Versuche von KANTOR, daß sich Tierversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen anwenden lassen.

2) Beurteilung der bei der Versuchsdurchführung auftretenden Dystonien

Die Normalwerte für den Residualdruck betragen nach W. HESS (45) 5,0 bis 10,0 cm H₂O. Werte darunter zeigen eine Hypotonie, Werte darüber eine Hypertonie der Gallenwege an. Diese Dystonien können, wie in unserer Untersuchung, ein Steinleiden begleiten, sie können aber auch unabhängig davon vorkommen (63).

Die Hypotonie des Sphincters Oddi beruht auf einer Splanchnicusreizung und kann Unbehagen und Schmerzzustände hervorrufen (63).

Die Hypertonie tritt ebenso häufig als selbständiges funktionelles Leiden, wie auch als sekundäres Begleitsymptom auf. Sie ist das Hauptsymptom des Papillensteins. Die manometrischen Werte liegen desto höher, je näher der Befund an die Papille rückt (54). Aber auch eine Cholelithiasis der Gallenblase kann einen tonisierenden Effekt auf den Sphincter Oddi haben, so daß sich der Druck wieder normalisieren kann, wenn die Gallenblase entfernt ist (63).

Davon zu unterscheiden sind die artefiziellen Hypertonien, die, abgesehen von den medikamentös bedingten, durch mechanische Faktoren intra operationem entstehen können, wie z.B. durch zu brüskes Injizieren des Kontrastmittels (45) oder durch Zerrungen am ductus choledochus, wo-

durch die sympathische Innervation des Schließmuskels empfindlich gestört wird und ein Spasmus hervorgerufen werden kann (69).

Den einzelnen Medikamenten, die bei der Narkose zur Anwendung kommen können, wird folgende Wirkung auf den Sphinctertonus zugeschrieben (12,45,92):

geringe Tonusverminderung: Langzeitbarbiturat, Chlorpromazin, Atropin
und Curare;

keine Tonuswirkung: Pethidin, Kurzzeitbarbiturat, Halothan,
N₂O und Succinylcholin.

Die wasserlöslichen Kontrastmittel, wie sie bei Cholangiographie und Radiomanometrie benutzt werden, können nach MALLET-GUY (67,68) sowohl einen tonisierenden als auch einen tonusvermindernden Effekt haben.

Die Summe aller dieser medikamentösen Wirkungen würde also im Gegensatz zum nicht narkotisierten Menschen eine geringe Tonusverminderung bedeuten. In unserer Untersuchung ließ sich das nicht bestätigen. Bei dem größten Teil der Patienten lag der Residualdruck im Normbereich und sogar darüber. Bei nur 3 Patienten kam eine deutliche Hypotonie mit Werten von 2 - 3 cm H₂O vor. Das konnte einerseits an dem tonisierenden Effekt der Steingallenblasen liegen (63) und zum anderen daran, daß, wie wir sahen, mit zunehmendem Lebensalter die Druckwerte ebenfalls anstiegen.

Für unsere Untersuchung spielten diese Überlegungen jedoch eine nicht so wesentliche Rolle, da es uns lediglich auf die Druckdifferenzen nach der Fentanyl- bzw. der Thalamonalinjektion ankam. Diese waren aber völlig unabhängig von den Ausgangsdruckwerten, wie wir in den Abb. 4 und 6 sehen.

3) Kritische Beurteilung der Cholangiographie

Die Cholangiographie hat sich in den letzten Jahren ihren Platz in der Chirurgie der Gallenwege erobert. Von allen Autoren wird sie als wertvolle diagnostische Ergänzungsmethode zur Auffindung von Steinen des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems hervorgehoben (5,6,46, 66,70,74,87). Es ist allgemein anerkannt, daß die klinischen Standardindikationen allein zur Choledochotomie (palpable Steine (16), dilatierter ductus choledochus, Ikterus mit oder ohne Koliken, multiple kleine Steine in der Gallenblase, Pankreatitis) eine Fehlerquote von 50% und mehr ergeben (6,46,96). Wird die Cholangiographie routinemäßig hinzugezogen, so verringert sich die Fehlerquote beträchtlich. HAVARD (40) berichtet über nur 8% unnötiger Choledochotomien und 5% übersehener Steine, bei BARDENHEIER (6) waren es im ersten Fall 13% und im zweiten Fall 8%. In 5% wurden sogar durch die Cholangiographie Steine entdeckt, die nach den Standardindikationen nicht vermutet worden wären. WHEELER (96) untersuchte zwei Gruppen von Patienten, die eine, bei der die Cholangiographie routinemäßig durchgeführt wurde, und die andere, bei der sie nur unregelmäßig zur Anwendung kam. Bei der ersten Gruppe betrug der Anteil der unnötigen Choledochotomien 28%, bei der zweiten Gruppe 58%.

Die exakte Beurteilung der Cholangiogramme setzt eine gute Qualität des Röntgenbildes voraus und ebenso die Routine des Chirurgen; denn nur wer viele normale Bilder betrachtet hat, kann die abnormalen deuten (40).

Ursachen für das Versagen der Cholangiographie können sein:

1. falsche Manometrienadel bzw. falsches Schlauchsystem (zu kurz oder schattengebend),
2. falsche Konzentration des Kontrastmittels,
3. Luftblasen im Schlauchsystem,
4. schlechte Filmqualität,
5. Anfertigung von weniger als 2 - 3 Aufnahmen.

BARDENHEIER (6) berichtete von 90% technisch einwandfreien und über das Gallengangssystem genügend Aufschluß gebenden Cholangiogrammen bei einer Serie von insgesamt 342 Röntgenbildern.

In unserer Untersuchung lag dieser Prozentsatz sehr viel niedriger. Von insgesamt 20 Röntgenbildern waren 4 wegen schlechter Filmqualität gar nicht beurteilbar. Bei einem Bild war das intrahepatische System wegen Unterbelichtung und bei 4 Aufnahmen wegen fehlender Füllung des ductus hepaticus mit Kontrastmittel nicht ausreichend beurteilbar. D.h., einwandfreie Technik und beweiskräftige Aussage hatten nur 55% der angefertigten Bilder.

Die Bedeutung der Gallengangsweiten abzuschätzen, ist eines der schwierigsten Dinge in der Gallenwegchirurgie (40). Es ist unmöglich ein mathematisches Kriterium für die Dilatation des ductus choledochus gelten zu lassen, da der Gang bei einer funktionsuntüchtigen Steingallenblase zwangsläufig weiter wird als bei einer funktionierenden. Bedeutend scheint allein die Tatsache zu sein, daß mit zunehmender Lumenweite die Möglichkeit, verborgene Choledochussteine zu übersehen, größer wird.

LEHNER (63) stellte fest, daß auch bei weitem Lumen eines steinfreien Choledochus die manometrischen Werte normal oder nur leicht erhöht

sein können. Diese Beobachtung deckt sich mit der in unserer Untersuchung, wo wir herausfanden, daß die mittleren ausgemessenen Lumenweiten in keiner Beziehung zu den Druckwerten standen, sondern daß nur die mittleren Lumendifferenzen mit den mittleren Druckdifferenzen anstiegen.

KALLENBERG (54) beschrieb dagegen einen Zusammenhang zwischen den Gallengangsweiten und dem Gallengangsdruck. Die Gangweiten sollen bei normalen Druckwerten zwischen 7 und 17 mm liegen, bei pathologisch erhöhten Druckwerten sollen sie sogar bis zu 25 mm zunehmen.

Im normalen, nicht gestauten Gallenwegsystem beträgt die lichte Weite des ductus choledochus nach K. ADOLPH (1) 4 - 6 mm, sie kann allerdings noch physiologischen Schwankungen unterliegen. Ab 8 mm kann man erst von einer Dilatation sprechen, der jedoch nicht ausschließlich eine Stauungsursache zugrundeliegen muß.

In unserer Untersuchung fanden wir Werte zwischen 3 und 14,5 mm.

Das Röntgenbild allein kann mit den Worten von W. HESS (45) schwer täuschen. Zu der richtigen Interpretation der Bilder gehört immer die gleichzeitige Manometrie.

Durch die Verwendung des Bildwandlers bei Gallenwegsoperationen (86) lassen sich heute die Peristaltik des Sphincters Oddi und seine verschiedenen Kontraktionsphasen genau verfolgen, während bei der Röntgenaufnahme allein jeweils nur eine bestimmte Phase dargestellt wird. Dadurch wird die Gefahr der Fehldiagnose noch erheblich verringert.

4) Das Problem der Neuroleptanaesthesia bei Operationen an den Gallenwegen

In den Jahren 1965 - 1968 erfaßten wir insgesamt 189 Choledochotomien, die im Rahmen einer Cholezystektomie durchgeführt wurden. Dabei war in 40 Fällen kein pathologisches Substrat vorhanden. Bei zwei von diesen 40 kam es aufgrund der Befunde (z.Z. der Operation bestehender Ikterus bzw. rezidivierende Pankreatitis) zur Gallengangseröffnung; in 6 Fällen wies das Cholangiogramm auf verdächtige Konkrementen hin. Bei den anderen Patienten nahm man die Choledochotomie wegen eines erhöhten Residualdruckes, einer Gallengangserweiterung oder eines mangelhaften Kontrastmittelabflusses in das Duodenum vor. Drei mal wurden 1,0 - 2,0 ml Thalamonal zu Beginn der Operation injiziert, zwei mal 0,1 - 0,15 mg Fentanyl, und sieben mal kam eine Neuroleptanaesthesia zur Anwendung. In 20 Fällen, also der Hälfte aller erfaßten Choledochotomien, wurden herkömmliche Halothannarkosen ohne zusätzliche Adjuvantien durchgeführt.

Es stellt sich nun die Frage, die manche Autoren bejahen (55,92), ob die Neuroleptanaesthesia bei Cholezystektomien wegen einer Drucksteigerung in den Gallengängen und der damit verbundenen Möglichkeit der Fehldiagnose strikt abzulehnen ist.

Im Durchschnitt werden, je nach dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten, 0,3 mg Fentanyl und 15,0 mg DHB ($\approx$ 6 ml Thalamonal) zur Narkoseeinleitung injiziert. Da die Radiomanometrie in der Regel innerhalb der ersten halben Stunde durchgeführt wird, muß man bis dahin gegebenenfalls noch 0,1 mg Fentanyl nachinjizieren.

Wir verwendeten in unserer Untersuchung 6 ml Thalamonal und stellten im Gegensatz zu der Fentanylinjektion fest, daß die - wenn überhaupt - auftretenden Druckerhöhungen nur sehr gering waren (Mittelwert $2,4 \pm 0,6$

cm H₂O), und daß sich die Choledochusweiten nur um zehnteil Millimeter veränderten, also ohne Zentimetermaß für das bloße Auge kaum abzuschätzen waren und damit für den Chirurgen keine zusätzliche Fehlerquelle für verborgene Choledochussteine bedeuteten.

Da aber in unserem Krankengut bei 17,5% aller erfolgten unnötigen Choledochotomien die Neuroletanaesthesia angewendet wurde, muß immerhin an die Möglichkeit einer Fehlinterpretation gedacht werden. Es ist hier das Risiko einer unnötigen Choledochotomie gegen das von eventuellen Leberschäden durch Halothannarkosen abzuwägen.

Weil es infolge anhaltend erhöhten Gallengangsdruckes, wie es bei Cholelithiasis und eher noch bei Choledocholithiasis der Fall sein kann, zu einer histologisch und funktionell nachweisbaren Leberläsion kommt (92), ist besonders auf Pharmaka zu achten, die keine toxische Wirkung auf die Leberfunktion ausüben und deren Abbau die Leber nicht belastet. Zahlreiche Untersuchungen wurden in dieser Hinsicht über die bei der Neuroleptanaesthesia verwendeten Medikamente und über das Halothan durchgeführt.

Über die Neuroleptanaesthesia berichteten alle Autoren in Übereinstimmung (15,36,37,82,85), daß im Tierexperiment mit pathologisch-anatomischen, histochemischen und enzymhistochemischen Methoden und bei Patienten mit 13 verschiedenen prae- und postoperativen Leberfunktionsuntersuchungen keinerlei Belastung des Leberparenchyms nachweisbar waren, selbst bei herabgesetzter Leberdurchblutung nicht (76).

Die Meinung über die Schädlichkeit der Halothannarkosen für die Leber ist geteilt. Einige Autoren (35,84,94) konnten keinen Anhalt für eine Leberzellenschädigung feststellen, während andere (9,27,37,83) vor der Möglichkeit der Leberschädigung warnten. Wir möchten uns der Meinung

von I. PICHLMAYR (76) anschließen, daß eine Leberschädigung bevorzugt dann auftritt, wenn die Leber bereits vorgeschädigt ist.

Im Blick auf das Risiko der Choledochotomie ergibt sich folgendes Bild. HAVARD (40) vertrat die These, daß Morbidität, Mortalität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Choledochotomierten nicht größer sei als bei Nicht-Choledochotomierten. Nach W. HESS (45) soll die Choledochotomie nicht mehr Schaden stiften als eine unkomplizierte Cholezystektomie. Komplikationen und Sterblichkeit seien bei dieser Gruppe nur deshalb gesteigert, weil es sich um schwerere Fälle handle, bei denen man sich zur Choledochotomie entschließe. Außerdem ist die Häufigkeit des Vorkommens von Choledochussteinen desto größer, je älter der Patient ist (40). 45 - 50% aller Choledochussteine kommen bei 70 - 90 jährigen vor, bei 30 - 50jährigen sind es nur 10%.

HESS beschreibt eine Mortalität bei chronischer Cholelithiasis von 0,3% bei Choledochotomie mit T-Drainage von 4,6%. Berücksichtigt man nun, daß in dieser Statistik auch die unnötig Choledochotomierten enthalten sind, so scheint das Risiko des Eingriffs doch nicht ganz so gering zu sein. Dies bestätigen auch WHEELER et al. (96). Sie zeigten auf, daß die Mortalität von unnötig Choledochotomierten zwei mal größer war als von Nicht-Choledochotomierten, und daß das Risiko des Gallen-Sickerns sogar sieben mal so groß war. Die Gefahr der Wundinfektion war bei beiden Gruppen gleich groß. Unter diesen Umständen sollte eine Choledochotomie nicht leichtfertig, sondern nur dann vorgenommen werden, wenn sie nachweisbar erforderlich ist.

Aufgrund aller dieser Überlegungen halten wir es für vertretbar, ja geboten, daß bei Operationen an Gallenblase und Gallengängen - natürlich unter Absprache mit dem Chirurgen - dann eine Neuroleptanaesthesia

angewendet werden soll, wenn durch stichhaltige praeoperative Leberfunktionsuntersuchungen eine bestehende Leberschädigung nachgewiesen wurde.

5) EXKURS: Hypothese über Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte von Morphin und morphinartigen Analgetika sowie von Dehydrobenzoperidol

Der Tonus der Gallenwege, nicht aber die Motorik, wird nach W. HESS durch den Vagus und den Sympathikus reguliert. Der Vagus ist der tonussteigernde Nerv für die Gallenblase ebenso wie für den Sphincter. Vagotomie bewirkt eine deutliche und anhaltende Drucksenkung in den Gallenwegen. Der Splanchnikus ist der tonusvermindernde Nerv für Gallenblase und Sphincter. Splanchnektomie führt zu einer Drucksteigerung im Choledochus von 4 - 5 cm H₂O.

Daneben aber unterliegen Gallenblase und Sphincter auch einer hormonalen Steuerung, die die wesentlich wichtigere sein soll (30,45). So bewirkt die Anwesenheit von Fett im Duodenum, daß sich der Sphincter durch einen direkten noch unbekannten Mechanismus auch beim cholezystektomierten Patienten öffnet, entweder durch Freisetzung von Cholezystokinin oder durch einen direkten Reflex von der Schleimhaut her.

BOYDEN (17) wies im Sphincter einen selbständigen Nervenapparat mit eigenen Ganglienzellgruppen nach, der von der Duodenalmuskulatur unabhängig sein soll. Von L. ASCHOFF (4) wurde ein reiches Netz von Ganglienzellgruppen in der Sphinctermuskulatur beschrieben, das mit dem Ganglienzellnetz des Duodenums zusammenhängen soll.

Mit modernen histochemischen Methoden (28) konnte in den Wänden von Gallenblase, Choledochus und Duodenum ein Netz von adrenergen Nervenfasern nachgewiesen werden (8,72). Besonders mannigfaltig waren die Nervenfasern in der Ringmuskelschicht des Sphincters und der zirkulären Muskelschicht des Duodenums. Im mittleren Teil des Choledochus ließen sich nur wenige adrenerge Nervenfasern nachweisen. Fluoreszierende Nervenfasern umgaben auch die intramuralen Ganglien. Ein Teil der Fasern verlief perivaskulär, ein anderer Teil endete an den intramuralen nicht fluoreszierenden Ganglien, waren also praesynaptisch cholinerg, der dritte Teil endete direkt an den glatten Muskelzellen, war also postsynaptisch adrenerg.

Daß es im Intestinaltrakt zwei verschiedene Arten von adrenergen Rezeptoren geben müsse, postulierte AHLQUIST (2) 1948 in einer Studie über adrenotrope Rezeptoren. In mehreren Tierversuchen konnte man schließlich mit der Anwendung der α - und β -Rezeptoren-stimulierenden Pharmaka Adrenalin und Isoproterenol, sowie deren Antagonisten Phenoxybenzamin und Dichlorisoproterenol, die Existenz von α - und β -Rezeptoren nachweisen (3,33,64). Beide genannten Sympathomimetika führten eine Relaxation der Darmmuskulatur herbei (59,80). Der Sphincter Oddi reagierte dagegen unabhängig davon nach eigener Gesetzmäßigkeit: die Stimulation der α -Rezeptoren rief eine Kontraktion der Sphinctermuskulatur hervor und die der β -Rezeptoren eine Erschlaffung (22,23,72).

Nach HARPER (39) handelt es sich bei der Wirkung auf die α -Rezeptoren um einen stimulierenden Effekt, der durch Depolarisation der Zellmembran zustande kommt (s. die oben genannte Ausnahme). Die β -Rezeptoren haben eine inhibitorische Wirkung auf die glatte Muskelzelle, was einer

Hyperpolarisation der Zellmembran entspricht.

J. MORI (72) vermutet, daß die α -Rezeptoren direkt durch Innervation des sympathischen Nervensystems durch Noradrenalinfreisetzung stimuliert werden, während das zirkulierende Adrenalin auf die β -Rezeptoren einwirkt. Das geschieht wahrscheinlich durch direkten Einfluß auf den glatten Muskel selber oder indirekt durch Hemmung der cholinergen exzitatorischen Neurone.

Die Wirkung der in unserer Untersuchung angewendeten Pharmaka ist zum Teil noch wenig bekannt. DHB als α -Rezeptorenblocker soll die Permeabilität für Katecholamine an der Rezeptorzelle herabsetzen und so deren Aufnahme verhindern (85). Eine Tonusverminderung des Sphincters, wie sie URAY und KOSA (91) nach 10 mg DHB und J. MORI (72) nach Phenoxybenzamin feststellten, könnte durchaus so erklärt werden. Durch Blockade der α -Rezeptoren allein kann zunächst nur ein Druckanstieg verhindert, nicht aber eo ipso ein Druckabfall erzeugt werden. Dieser kommt erst dann zustande, wenn noch genügend zirkulierende Katecholamine auf die β -Rezeptoren einwirken.

Über den Wirkungsmechanismus von Morphin und seinen Derivaten gibt es viele Hypothesen. Neben den zentralen Effekten sind die peripheren parasymphischen genügend bekannt (62). Morphin soll die Hydrolyse von Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase und Pseudocholinesterase verhindern. Außerdem vermutet man einen Einfluß auf postganglionäre Elemente, da das durch elektrische Reizung freigesetzte Acetylcholin nach Morphininjektion abnimmt (59). Weder Ganglienblocker noch Splanchnikusblockade können einen Gallengangsdruckanstieg nach Morphingabe verhindern (25,59). Deshalb wird ein direkter Angriff am glatten Muskel selber postuliert (71). Ebenso diskutieren einige Autoren, daß

Morphin die Freisetzung von Noradrenalin an postganglionären Nervenfasern verhindert (59,93). Auf diese Weise könnte es etwa erklärt werden, daß α -Blocker in Gegenwart von Morphin nicht ihre oben beschriebene Wirkung voll entfalten können. Es kommt deswegen nicht mehr zu einem Druckabfall, weil die zirkulierenden Katecholamine fehlen, die die β -Rezeptoren stimulieren könnten. Um jedoch einen Druckanstieg nach DHB zu erklären, muß für das Morphin noch eine andere Wirkung, etwa die der Hemmung des Acetylcholinabbaus, postuliert werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit prüfte an 28 Patienten mit der Diagnose Cholelithiasis die Medikamente Fentanyl und Dehydrobenzperidol hinsichtlich ihres Einflusses auf die Radiomanometrie in der Chirurgie der Gallenwege. Dabei fand sich, daß eine einmalige Injektion von 0.3 mg Fentanyl ($= 0.003 - 0.006 \text{ mg/kg KG}$) den Gallengangsdruck mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1% um $2 - 6 \text{ cm H}_2\text{O}$ ansteigen ließ und daß dieser Druckanstieg auf einer Tonuserhöhung des M. sphincter Oddi beruhte. Die lichten Weiten der Gallengänge vergrößerten sich dabei in ihrem gesamten Verlauf um $0.3 - 1.2 \text{ mm}$ (Mittelwert: 0.9 mm , $s_{\overline{d}} = \pm 0.2$). Nach einer einmaligen Injektion von 6.0 ml Thalamonal ($0.07 - 0.11 \text{ ml/kg KG}$) konnte ein Druckanstieg nicht statistisch gesichert werden. In 8 Fällen erhöhte sich der Druck um $2.4 \pm 0.6 \text{ cm H}_2\text{O}$, in einem Fall blieb er unverändert und bei 5 Patienten fiel er um $1.4 \pm 0.4 \text{ cm H}_2\text{O}$ ab. Die Gallengangswerten änderten sich nur um zehntel Millimeter (Mittelwert: 0.3 mm , $s_{\overline{d}} = \pm 0.1$).

Damit konnten die in der Literatur beschriebenen Drucksteigerungen nach Fentanyl von $10 - 15 \text{ cm H}_2\text{O}$ und nach Thalamonal von $7 - 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ nicht bestätigt werden. Da dort die Untersuchungen nach der Cholezystektomie am wachen nicht relaxierten Patienten durchgeführt wurden, bei uns aber während der Narkose und Operation, nahmen wir eine Störung des Wirkungsmechanismus von Fentanyl und DHB durch die bei der Narkose und Operation verwendeten Medikamente an.

Wegen der, wenn überhaupt, nur geringen Drucksteigerungen nach Thalamonal und wegen der für das bloße Auge kaum sichtbaren Veränderung der Vergleichscholangiogramme lehnten wir eine Neuroleptanaesthesie bei Gallenwegsoperationen nicht strikt ab. Wir hielten sie vielmehr wegen ihrer Atoxizität für das Leberparenchym dann für angebracht, ja sogar geboten, wenn nachweislich eine Leberschädigung vorlag.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADOLPH, K.: Gallengangs- und Pankreasdiagnostik; Stuttgart 1968, S.44
- 2) AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors; *Am.J.Physiol.* 153, 586 (1948)
- 3) AHLQUIST, R.P. and B. LEVY: Adrenergic receptor mechanism of canine ileum; *J.Pharmacol.Exptl.Therap.* 127, 146 (1959)
- 4) ASCHOFF, L.: Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege; *Verhandlungen der Dtsch.Gesellschaft für Innere Medizin, Minden* 1932, S. 261
- 5) BACCAGLINI-ESTE: Erfahrungen in der Anwendung der intraoperativen manometrischen und radiologischen Methoden in der Gallenchirurgie; *Langenbeck's Arch.klin.Chir.* 282, 863 (1955)
- 6) BARDENHEIER, J.A., D.L. KAMINSKI, V.L. WILLMAN and C.R. HANLON: Ten year experience with direct cholangiography; *Am.J.Surg.* 118, 900 (1969)
- 7) BAUER, H., H. KREUSCHER and H. MENZEL: Anti-arrhythmic effect of dehydrobenzperidol in dogs; *acta anaesth.Scand.* 15, 277 (1971)
- 8) BAUMGARTEN, H.G. and W. LANGE: Extrinsic adrenergic innervation of the extrahepatic biliary duct system in guinea-pigs, cats and rhesus monkeys; *Z.Zellforsch.* 100, 606 (1969)
- 9) BENNIKE, K.A., J.O. HAGELSTEN und E.P. HANSEN: Leberstörungen nach Halothannarkose - post oder propter; *Anaesthesist* 13, 289 (1964)
- 10) BERGERHOF, H.D.: Erfahrungen mit der Radiomanometrie bei 500 Gallensteinoperationen; *Bruns' Beitr.klin. Chir.* 216, 602 (1968)
- 11) BERGMANN, H.: Die Neuroleptanalgesie; *Wien.klin.Wschr.* 76, 969 (1964)
- 12) BERNARD, L., C. LOVOIPIERRE, F. TORDAY and M. NUYEREERE: Etude expérimentale des perturbations apportées à la pression des voies biliaires par les drogues utilisées actuellement en anesthésiologie; *Lyon chir.* 62, 52 (1966)

- 13) BLACKBURN, W.R., S.H. NAGAI and J. LINDENBAUM:
Morphologic changes in hepatic necrosis
following halothane anesthesia in man;
Anesthesiol. 25, 270 (1964)
- 14) BLOCK, W.:
Mißerfolge und Beschwerden nach Gallenstein-
operationen im Blickwinkel der Pathophy-
siologie; Langenbeck's Arch.klin.Chir. 282,
795 (1955)
- 15) BOGER, W.P. and F.J. TORNETTA:
Neuroleptanalgesie und Leberfunktion, Be-
richt über das III Bremer NLA-Symposium
am 21. und 22.Mai 1966, hrsg.v.W.F. HENSCHEL,
Stuttgart 1967, S. 124 ff.
- 16) BORGSTRÖM, S. and D. NORMAN:
Palpation of the common duct versus per-
operative cholangiography in the diagnosis
of common duct stones; Act.Chir.Scand. 108,
13 (1954)
- 17) BOYDEN, E.A.:
Sphincter of Oddi in man and certain re-
presentative mammals; Surgery 9, 443 (1941)
- 18) BUTSCH, W.L., J.M. Mc GOWAN and W. WALTERS:
Clinical studies on the influence of certain
drugs in relation to biliary pain and to the
variation in intrabiliary pressure; surg.
Gynec. & Obst. 63, 451 (1936)
- 19) CANELLAS, J., J. ROQUEBERT, A. DUMARTIN et P. COURTOIS:
Action sur le sphincter d'Oddi du Cobaye
d'un analgésique, d'un neuroleptique et
de leur association; Compte rendue des séances
de la Société de Biologie; Extrait du Tome
159, 1538 (1965)
- 20) CATTON D.V. and R.A. BROWNE:
Premedication with Fentanyl and Droperidol;
Can.Anaesth.Soc.J. 16, 72 (1969)
- 21) CORSSSEN, G., E.F. DOMINO, R.B. SWEET and A. ARBOR:
Neuroleptanalgesia and Anesthesia; Anaesth.
Anal. 43, 748 (1964)

- 22) CRAMER, W.: Beobachtungen bei intra- und postoperativen Radiomanometrien; Chirurg. 31, 319 (1960)
- 23) CREMA, A., F. BERTE, G. BENZI and G.M. FRIGO: Action of sympathomimetic agents on the choledcho-duodenal junction in vitro; Arch.int. pharmacodyn. 146, 586 (1965)
- 24) CREMA, A., G. BENZI, G.M. FRIGO and F. BERTE: Occurance of alpha- and beta-receptors in the bile duct; Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine; 120, 158 (1965)
- 25) CURRERI, A.R. and J.W. GALE: Effect of analgesics and antispasmodics on common duct pressure; Ann.Surg. 132, 348 (1950)
- 26) DE CASTRO, G. et P. MUNDELEER: Dehydrobenzperidol et Fentanyl, deux anesthésiques nouveaux qui apportent de nouvelles possibilités à la neuroleptanalgésie; Symposion sur la Neuroleptanalgésie dans le cadre du 1er congrès Européen d'Anesthésiologie à Vienne le 5 septembre 1962.
- 27) DEFALQUE, R.J. and V.K. STOELTING: Hepatic failure after Halothan; Anesthesiol. 25, 868 (1964)
- 28) FALCK, B., A. HILLIARP, G. THIEME and A. TORP: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde; J. Histochem.Cytochem. 10, 348 (1962)
- 29) FISCHER, A.W.: Die Steine in den Gallengängen; Langenbeck's Arch.klin.Chir. 282, 818 (1955)
- 30) FORELL, M.M. und H. STAHLHEBER: Gallenwege und exokrines Pankreas, in: Klinische Pathophysiologie hrsg.v. W. SIEGENTHALER, Stuttgart 1970, S. 706
- 31) FOX, J.W. and E.J.N. FOX: Neuroleptanalgesia, a review; N.Carolina Med. J. 27, 471 (1966)

- 32) FREY, R., H. KREUSCHER und A. MADJIDI:
Die Neuroleptanalgesie; Dtsch.Med.Wschr.
90, 72 (1965)
- 33) FURCHGOTT, R.F.: The receptors for epinephrine and norepinephrine; Pharmacol.Rev. 11, 429 (1959)
- 34) GARDOCKI, J.F. and J. YELNOSKY:
A study of some of the pharmacological
action of fentanyl citrate; Toxicol.and
appl.Pharmacol. 6, 48 (1964)
- 35) GREEN, G.: Fluothane und die Leber, in: Leberfunktion
und operativer Eingriff, hrsg.v.O.H.JUST,
Stuttgart 1964, S. 5 ff.
- 36) GUERTNER, Th.: Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die Leberfunktion, in: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, hrsg.v.M.GEMPERLE, Heidelberg,
New York 1966, S. 113
- 37) GUERTNER, Th., G.W. KREUTZBERG, A. SCHELLENBERGER and J. FISCHER:
Effect of halothane and other anesthetic
agents on the rat liver; III. Congressus
Mundialis Anaesthesiologiae São Paulo 20
a 26 Sept. 1964, Tomo III, S. 108
- 38) HAASE, H.J. and P. JANSSEN:
The action of neuroleptic drugs, Amsterdam:
North Holland Publishing Company 1965.
- 39) HARPER, N.J. and A.B. SIMMOND:
Advances in Drug-Research 2; London, New
York 1965, S. 127
- 40) HAVARD, C.: Operative cholangiography; Brit.J.Surg.
57, 797 (1970)
- 41) HENSCHEL, W.F.: Zur Anwendung der Neuroleptanalgesie im
Greisenalter; Symposium über die Neuroleptanalgesie im Rahmen des ersten europäischen
Kongresses für Anaesthesiologie in Wien am
5.Sept.1962, S.1

- 42) HENSCHEL, W.F.: Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung in der Anaesthetie, in: Die Neuroleptanalgesie, Bericht über das II. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposium am 30. und 31. Mai 1964, hrsg.v. W.F.HENSCHEL, Berlin, Heidelberg, New York 1966,
- 43) HENSCHEL, W.F.: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, Bericht über das III. Bremer NLA-Symposium am 21. und 22. Mai 1966, Stuttgart 1967
- 44) HENSCHEL, W.F.: Die Neuroleptanalgesie, in: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, hrsg. v.R.FREY, W.HÜGIN und O.MAYRHOFER, Berlin, Heidelberg, New York 1971, S. 277
- 45) HESS, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas; Stuttgart 1961
- 46) HICKEN, N.F. and A.J.MC ALLISTER:
Operative cholangiography as an aid in reducing the incidence of overlooked common bile duct stones, a study of 1293 choledocholithotomies; Surgery 55, 753 (1965)
- 47) HOLDERNESS, M.C., P.E. CHASE and R.P. DRIPPS:
A narcotic analgesic and a butyrophenone with nitrous oxide for general anaesthesia; Anesthesiol. 24, 336 (1963)
- 48) JANSSEN, P., P. DEMOEN, C. VAN DE WESTENRINGH, A. RAEYMAEKERS, M. WOUTERS, S. SANSCZUK, B. HERMANS and J. LOOMANS:
Compounds related to pethidine; I.: Mannich bases derived from norpethidine and acetophenone. J.Med.Pharm.Chem. 1, 106 (1959)

- 49) JANSSEN, P., A. JAGENAU, P. DEMOEN, C. VAN DE WESTENRINGH, J. DE CAMIERE, A. RAEYMAEKERS, M. WOUTERS, S. SANCZUK and B. HERMANS:
Compounds related to pethidine; II.: Mannich bases derived from various esters of 4-carboxy-4-phenylpiperidine and acetophenones. J.Med.Pharm.Chem. 1, 309 (1959)
- 50) JANSSEN, P.:
A review of the chemical features associated with strong morphine - like activity; Brit.J.Anaesth. 34, 260 (1962)
- 51) JANSSEN, P.:
Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka, in: Symposium über die Neuroleptanalgesie im Rahmen des ersten europäischen Kongresses für Anaesthesiologie in Wien am 5.Sept.1962
- 52) JANSSEN, P., C. NIEMEGEERS, K.H.L. SCHELLEKENS, F.J. VERBRUGGEN and J.M. VAN NUETEN:
The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol; Arzneimittelforschung 13, 205 (1963)
- 53) JANSSEN, P., C. NIEMEGEERS, J. DONY:
The inhibitory effect of fentanyl and other morphine - like analgesics on warm water induced tail with drawal reflex in rats; Arzneimittelforschung 13, 502 (1963)
- 54) KALLENBERG, A.:
Röntgenologische und manometrische Untersuchungen an den Gallenwegen; Langenbeck's Arch.klin.Chir. 284, 427 (1956)
- 55) KANTOR, E., T. JAKOB and L. SZABO:
Der Einfluß der Neuroleptanalgesie auf den Tonus des Sphincters Oddi; Anaesthesist 18, 183 (1969)

- 56) KANTOR, E., E. MESTER und B. SZENDE:
Experimental data on the pathogenesis
of the stricture of the sphincter of Oddi;
Orvosi Hetilap 111, 555 (1970)
- 57) KAPFERER, M.J.:
Prinzipielle und praktische Überlegungen
zur Neuroleptanalgesie; Anaesthesist 11,
25 (1962)
- 58) KJELLGREN, K. und B. LÖF:
Anaesthesia and operative cholangiography;
Acta chir.Scand. 118, 37 (1959)
- 59) KOELLE, G.B.:
Neurohumoral transmission and the autonomic
nervous system, in: The pharmacological ba-
sis of therapeutics, eds.: L.S.GOODMAN and
A.GILMAN, New York 1965, p. 399
- 60) KREUSCHER, H.:
The action of dehydrobenzperidol on the
cardiovascular system in man; Acta anaesth.
Scand. 9, 155 (1965)
- 61) KREUSCHER, H.:
Die Hirndurchblutung unter Neuroleptanaesthe-
sie; Heidelberg 1967.
- 62) LACKNER, J. und L. VÖLKEL:
Die Technik der intraoperativen Cholangiographie;
Röntgenblätter 10, 119 (1957)
- 63) LEHNER, A.:
Die praktische Bedeutung der operativen Mano-
metrie und Cholangiographie; Langenbeck's Arch.
klin.Chir. 284, 378 (1956)
- 64) LEVY, B. and R.P. AHLQUIST:
An analysis of adrenergic blocking activity;
J.Pharm.Exptl.Therap. 133, 202 (1961)
- 65) LIPPSCHICK, E.O.:
The pharmacological effect of the so called
morphine antagonists on the sphincter of
Oddi (Inaugural-Diss.), Basel 1958
- 66) LOOSE, K.E.:
Seriencholangiographie und Chirurgie der
Gallenwege; Langenbeck's Arch.klin.Chir.
279, 385 (1954)

- 67) MALLET GUY, P.: Die Grundlagen der peroperativen Manometrie und Cholangiographie; Langenbeck's Arch. klin.Chir. 284, 418 (1956)
- 68) MALLET GUY, P.: Value of peroperative manometric and roentgenographic examination in the diagnosis of pathologic changes and functional disturbances of the biliary tract; Surg., Gyn. & Obstetrics 94, 385 (1952)
- 69) MATSUMO, Y.: Ober die Muskulatur des Ductus Choledochus; Virchow's Arch. 247, 208 (1923)
- 70) MC CARTHY, J.D.: Radiomanometry during biliary operations; Arch.Surg. 100, 424 (1970)
- 71) MOELLER, K.O.: Pharmakologie; Basel, Stuttgart 1966, S. 312 ff.
- 72) MORI, J., H. AZUMA and M. FUJIVARA: Adrenergic innervation and receptors in the sphincter of Oddi; Europ.J.Pharmacol. 14, 365 (1971)
- 73) MORTELMANS, J., R. MARSBOOM et J. VERCRIJSSE: Bulletins de la Société Royale de Zoologie d'Anvers Nr. 23, 1962
- 74) NEUHAUS, W.: Die intraoperative Druckmessung und röntgenologische Darstellung des Gallenwegsystems und ihre Bedeutung für die Chirurgie der Gallenwege; Langenbeck's Arch.klin.Chir. 275, 395 (1953)
- 75) NORRIS, W. and A.B.M. TELFER: Thalamonal as a preoperative sedative; Brit.J.Anaesth. 40, 517 (1968)
- 76) PICHLMAYR, I. und R. PICHLMAYR: Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan; Anaesthesist 13, 293 (1964)
- 77) PICHLMAYR, I., H.W. PABST, J. KLEMM und R. PICHLMAYR: Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose; Anaesthesist 15, 148 (1966)

- 78) PORGES, P.: Anaesthesie in der Abdominalchirurgie, in: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, hrsg.v.R.FREY, W.HÜGIN und O.MAYR-HOFER, Berlin, Heidelberg, New York 1971, S. 677 ff.
- 79) RADOKOVIC, D.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei Operationen an Gallenblase und Gallenwegen, in: Leberfunktion und operativer Eingriff, hrsg.v.O.H.JUST, Stuttgart 1964.
- 80) ROTHMAN, M.M.: Anatomy and physiology of the gallbladder and bile ducts, in: Gastroenterology, ed. H.L. BOCKUS vol. III, Philadelphia 1966, p. 567.
- 81) SCHAPER, W.K.A., A.H.M. JAGENEAU and J.M. BOGARD: Hemodynamics and respiratory responses to dehydrobenzperidol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs; Arzneimittelforschung 13, 316 (1963)
- 82) SCHELLENBERGER, A., A. DOENICKE und Th. GUERTNER: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei lang dauernden Operationen an Leberkranken, in: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, Bericht über das III. Bremer NLA-Symposium am 21. und 22. Mai 1966, hrsg.v.W.F. HENSCHEL, Stuttgart 1967, S. 143
- 83) SCHOLLER, K.L.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Leberzellen der Ratte nach Narkosen mit verschiedenen Inhalationsnarkotika; Anaesthesist 13, 145 (1966)
- 84) SCHWEIKERT, C.H., V. KAPFFHAMMER und J.HESS: Tierexperimentelle Untersuchungen nach mehrmaligen Fluothane-Narkosen, in: Leberfunktion und operativer Eingriff, hrsg.v.O.H. JUST, Stuttgart 1964.

- 85) SHEPHARD, N.W.: The application of neuroleptanalgesia in anesthetic and other practice; Oxford, London, Edinburgh, New York 1965, S. 1 ff.
- 86) SPOEREL, W.E.: Anesthesia for the patient with multiple injuries; Can.Anaesth.Soc.J. 14, 49 (1967)
- 87) STAUBER, R.: Zur Frage der intraoperativen Diagnostik in der Gallenchirurgie mit besonderer Berücksichtigung einer neuen Methode der Radiomanometrie; Chirurg 35, 536 (1964)
- 88) STILLE, G.H. und H. HILFIKER:
Zur Wirkung von Pharmaka auf das Gallengangssystem; Arzneimittelforschung 12, 461 (1962)
- 89) STOCKHAMMER, H., J. STOCKHAMMER, H. FRANGENHEIM:
Das Neuroleptikum Thalamonal zur medikamentösen Gebursterleichterung; Geburtshilfe und Frauenheilkunde 29, 735 (1969)
- 90) TARHAN, S., E.A. MOEFIT, R.O. LUNDBORG and R.L. FRYE:
Hemodynamics and blood-gas effects of Innovar in patients with acquired heart disease; Anesthesiol. 34, 250 (1971)
- 91) URAY, E. und Cs. KOSA:
Wirkung auf der bei der Neuroleptanalgesie verwendeten Medikamente auf die Druckwerte der Gallenwege; Anaesthesist 18, 74 (1969)
- 92) URAY, E., Cs. KOSA und T. NAGEY:
Anaesthesiologische Fragen bei im Laufe von Gallenoperationen ausgeführter Radiomanometrie; Chirurg 40, 90 (1969)
- 93) VANE, J.R., G.E.W. WOLSTENHOLME and M.O'CONNOR:
Ciba foundation Symposium on adrenergic mechanisms, London 1960, p. 264 and 246 ff.
- 94) VICKERS, M.D.:
Unerklärliche postoperative Leberschäden im Zusammenhang mit Halothan, in: Leberfunktion und operativer Eingriff, hrsg.v. O.H.JUST, Stuttgart 1964.

- 95) WALTERS, W., J.M. MC GOWAN, W.L. BUTSCH and P.A. KNEPPER:
The pathologic physiology of the common bile
duct; J.Amer.ass. 109, 20 (1937)
- 96) WHEELER, M.H., S. RAKSASOOK and J.A. WILLIAMS:
Operative cholangiography; Brit.J.Med. 4,
161 (1970)
- 97) YELNOSKY, J. and E.V. DIETRICH:
A study of some of the pharmacologic actions
of droperidol; Toxicol.and appl.Pharmacol.
6, 37 (1964)
- 98) YELNOSKY, J. and J.F. GARDOCKI:
A study of some of the pharmacologic actions
of fentanyl citrate and droperidol; Toxicol.
and appl.Pharmacol. 6, 63 (1964)
- 99) ZAUDER, H.L., L.R.M. DEL GUERCIO, N. FEINS, N. BARTON and S. WOLL-
MAN:
Hemodynamics during neuroleptanalgesia;
Anesthesiol. 26, 266 (1965)

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H. KREUSCHER für die Überlassung des Themas danken und für die freundliche Unterstützung in allen Fragen der Ausführung.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Professor Dr. G. EHLERT für die bereitwillige Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Am 27. September 1943 wurde ich als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Helmut Wiedbrauk und seiner Ehefrau Ottilie, geb. Haberstock in Kirberg, Kreis Limburg/L. geboren. Nachdem mein Vater 1943 in Rußland fiel, wuchs ich bei meiner Mutter und meinen Großeltern in Kaltenholzhausen auf, wo ich seit 1950 die Volksschule besuchte. 1955 trat ich in die Marienschule, ein Realgymnasium für Mädchen, in Limburg/L. ein. Dort legte ich im Februar 1964 die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1964 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am 20.4.1965 bestand ich die naturwissenschaftliche und am 20.4.1967 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem Studiensemester an der Universität Innsbruck kehrte ich im Wintersemester 1967/68 zur Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zurück. Hier bestand ich am 3.7.1970 die ärztliche Prüfung.

Die gesamte Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Universitätsklinik in Mainz, und zwar von August bis Dezember 1970 an dem Institut für Anaesthesiologie, von Januar bis April 1971 in der II. Medizinischen Klinik und von Mai bis August 1971 in der Chirurgischen Klinik.

Seit 1968 bin ich mit dem Pfarrer Dr.theol. Karl Christian Thust verheiratet, 1969 bekamen wir einen Sohn. Unser Wohnsitz ist Budenheim/Rhein.

Doris Thust

